

© ВЛАСОВА О.С., БИЧКАЕВА Ф.А., 2021

Власова О.С., Бичкаева Ф.А.

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНАМИ В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> У ЖИТЕЛЕЙ ДВУХ СЕВЕРНЫХ РЕГИОНОВ

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова УрО РАН», 163061, Архангельск, Россия

Проведено исследование возрастных особенностей углеводного обмена и обеспеченности витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> среди населения приарктического (ПР) и арктического (АР) регионов, различающихся экстремальностью природных и климатогеографических условий проживания. Обследованный контингент разделен на пять возрастных групп: 16-21, 22-35, 36-45, 46-60 и 61-74 лет. В сыворотке крови определены параметры углеводного обмена (глюкоза, лактат, пируват), в гемолизатах – содержание тиамина (ТДФ-эффект) и рибофлавина, рассчитаны величины отношения лактат/пируват (Лак/Пир). Статистическая обработка данных выполнена непараметрическими методами. Установлено повышение уровня глюкозы у лиц старших возрастных групп. Возрастные колебания метаболитов углеводного обмена проявлялись более низким содержанием лактата и величины отношения Лак/Пир у лиц 16-21 лет. Вне зависимости от возраста и региона обследования выявлены высокие концентрации лактата, значения Лак/Пир и сниженные уровни пирувата, а также низкое содержание глюкозы в группе 16-21 год в АР. Для витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> выраженных возрастных изменений не отмечалось, при этом содержание рибофлавина было выше у лиц ПР. Умеренный гиповитаминоз тиамина выявлен в 13-20,1% и 6,1-22,7% случаев в ПР и АР, выраженный – 8,3-11,6% и 4,6-23,5% соответственно, дефицит витамина В<sub>2</sub> отмечен у 19,4-23,9% лиц в ПР и 33,8-42,9% лиц в АР. Витамины в обоих регионах в разные возрастные периоды вносили свой вклад в формирование уровней показателей углеводного обмена, в ПР, в основном, глюкозы и пирувата, в АР – лактата.

Ключевые слова: углеводный обмен; глюкоза; витамин В<sub>1</sub>; витамин В<sub>2</sub>; Арктика; Север; возраст.

**Для цитирования:** Власова О.С., Бичкаева Ф.А. Возрастные изменения параметров углеводного обмена и обеспеченности витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> у жителей двух северных регионов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (8): 465-471. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-8-465-471>

*Vlasova O.S., Bichkaeva F.A.*

### AGE-RELATED CHANGES IN THE PARAMETERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND SUPPLY OF VITAMINS В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> IN RESIDENTS OF TWO NORTHERN REGIONS

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (FCIAR UrB RAS), 163061, Arkhangelsk, Russia

*A great deal of research was being done in studying of the age-related characteristics of carbohydrate metabolism and the provision of vitamins В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> among the population of the Subarctic (SR) and Arctic (AR) regions, differing in the extreme natural and climatic-geographic living conditions. The surveyed population was divided into five age groups: 16-21, 22-35, 36-45, 46-60 and 61-74 years old. The parameters of carbohydrate metabolism (glucose, lactate, pyruvate) were determined in the blood serum, the content of thiamine (thiamin diphosphate effect) and riboflavin – in hemolysates, and the values of the lactate/pyruvate ratio (Lac/Pyr) were calculated. Statistical data processing was performed by nonparametric methods. An increase in glucose levels was found in persons of older age groups. Age-related fluctuations of metabolites of carbohydrate metabolism were manifested by a lower content of lactate and the value of the Lac/Pyr ratio in persons aged 16-21 years. Regardless of the age and region of the survey, there were revealed high lactate concentrations, Lac/Pyr values and reduced pyruvate levels, as well as low glucose levels in group aged 16-21 year in AR. For vitamins В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, no pronounced age-related changes were observed, while the content of riboflavin was higher in persons of SR. Moderate hypovitaminosis of thiamin was detected in 13-20,1% and 6,1-22,7% of cases in SR and AR, pronounced – 8,3-11,6% and 4,6-23,5%, respectively, vitamin В<sub>2</sub> deficiency was noted in 19,4-23,9% of persons in the AR and in 33,8-42,9% of persons in the AR. Vitamins in both regions at different age periods contributed to the formation of levels of indicators of carbohydrate metabolism: glucose and pyruvate in SR, lactate in AR.*

Key words: carbohydrate metabolism; glucose; vitamin В<sub>1</sub>; vitamin В<sub>2</sub>; the North; the Arctic; age.

**For citation:** Vlasova O.S., Bichkaeva F.A. Age-related changes in the parameters of carbohydrate metabolism and supply of vitamins В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> in residents of two northern regions. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (8): 465-471 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-8-465-471>

**For correspondence:** *Vlasova O.S.*, Candidate of Biological Sciences, senior researcher of the Laboratory of Biological and Inorganic; e-mail: [olgawlassova@mail.ru](mailto:olgawlassova@mail.ru)

#### Information about authors:

Vlasova O.S., <http://orcid.org/0000-0002-6956-6905>;  
Bichkaeva F.A., <http://orcid.org/0000-0003-2970-4469>.

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The reported study was funded by the FCIAR UrB RAS according to the research project: «Study of adaptive age-related endocrine-metabolic rearrangements in residents of the Arctic territories» (AAAA-A19-119121090063-7).*

Received 02.04.2021  
Accepted 10.05.2021

**Введение.** Одним из факторов, влияющим на содержание параметров углеводного обмена в крови у человека, является возраст. Главное проявление возрастных изменений углеводного обмена – снижение толерантности к глюкозе (Глю) вследствие формирования инсулинрезистентности (ИР) [1-3]. Развитие ИР при старении, определяющее уменьшение скорости транспорта Глю, является первичным метаболическим дефектом и основной причиной угнетения гликолиза, а также окисления Глю в цикле Кребса и синтеза гликогена [4], в результате чего происходит повышение уровня Глю в крови [1, 5].

При этом немаловажную роль в реализации процессов углеводного метаболизма играют водорастворимые витамины (тиамин –  $V_1$  и рибофлавин –  $V_2$ ). Витамин  $V_1$  в виде кофермента тиаминдифосфата (ТДФ) входит в состав пируватдегидрогеназного (ПД) и оксoglутаратдегидрогеназного комплексов, помимо этого ТДФ является коферментом и для транскетолазы – ключевого фермента неокислительной ветви пентозофосфатного пути (ПФП). Недостаток тиамин снижает активность этих ферментов и тем самым тормозит утилизацию Глю, в результате чего её метаболизм проходит по альтернативным путям (гексозаминовый, полиольный, образование гликированных продуктов) [6, 7]. Дефицит тиамин также нарушает синтез и секрецию инсулина (Инс) [6, 8]. Установлено, что сахарный диабет (СД) связан с низким статусом тиамин в организме [9]. Введение тиамин пациентам с СД приводило к снижению уровня Глю, Лак, Пир в крови, гликированных продуктов метаболизма Глю (гликированного гемоглобина и др.), к повышению синтеза Инс [6, 9-11].

Помимо тиамин большое значение для энергетического метаболизма, в том числе и окисления углеводов, Пир, имеет витамин  $V_2$ . Он входит в состав коферментов флавиномононуклеотида (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД), образующих активные и регуляторные центры флавиновых ферментов [12]. Также как и ТДФ, ФАД является коферментом ПД. Витамин  $V_2$  и его коферментные формы ФМН и ФАД являются ингибиторами гликогенфосфорилазы (ГФ), фермента гликогенолиза [13, 14]. Ингибиторы ГФ снижают распад гликогена и продукцию Глю печенью. Снижение активности ГФ значительно ослабляет гипергликемию, препятствует накоплению Лак и протонов водорода, что имеет значение для сахароснижающей терапии при СД [16].

Как и гомеостаз Глю, с возрастом обеспеченность этими двумя витаминами претерпевает изменения: их уровни снижаются [16, 17], что может оказывать влияние и на возрастные флуктуации углеводных показателей. Однако, высказывается мнение, что при проживании на Севере потребность организма в водорастворимых витаминах ниже по сравнению со средними широтами вследствие уменьшения интенсивности углеводного обмена [18], выражающимся снижением уровня Глю и пирувата (Пир), повышением содержания лактата (Лак) в крови [19, 20].

В связи с вышесказанным, целью работы стало изучение возрастных особенностей углеводного обмена и обеспеченности витаминами  $V_1$ ,  $V_2$  у северян – жителей двух регионов, различающихся жесткостью природных и климатогеографических условий среды обитания.

**Материал и методы.** В данной работе использован материал экспедиций, проведенных с 2009 по 2017 гг. Обследованы мужчины и женщины в возрасте от 16 до 74 лет, постоянно проживающие на Севере РФ в При-

арктическом (ПР) – 928 человек – и Арктическом регионах (АР) – 1305 человек, вне периода обострения их хронических заболеваний. Территории АР являются менее комфортными для проживания по природным и климатическим факторам, чем в ПР: широкое распространение вечной мерзлоты, субарктический климат с более низкими температурами, напряженной ветровой ситуацией, резкими перепадами атмосферного давления, с суровыми продолжительными зимами.

Из обследования исключены лица, состоящие на диспансерном учете у эндокринолога, имеющие в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы и СД. Исследование проводилось с письменного согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000 г.).

Обследованные были подразделены на 5 возрастных групп: 1-я – 16-21 год (юношеский возраст) – 137 человек в ПР и 250 в АР; 2-я – 22-35 лет (1-й период зрелого возраста) – 224 человека в ПР и 270 в АР; 3-я – 36-45 лет (2-й период зрелого возраста) – 168 человек в ПР и 259 в АР; 4-я – 46-60 лет (3-й период зрелого возраста) – 358 человек в ПР и 410 в АР; 5-я (старшая) – 61-74 лет (пожилой возраст) – 41 человек в ПР и 116 в АР [21].

Уровни параметров углеводного обмена определяли в сыворотке крови спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «ФУРУНО СА-270» (Япония), анализаторах «Биолаб-100» (Россия), «Cary 50 Scan». Содержание глюкозы (Глю), лактата (Лак) определялось с использованием наборов «Chronolab AG» (Швейцария), пирувата (Пир) – по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. Рассчитаны значения коэффициента Лак/Пир, показывающего степень превалирования анаэробных процессов окисления над аэробными. В гемолизатах крови определяли содержание витаминов  $V_1$  и  $V_2$  спектрофотометрическим и флуориметрическим методом на анализаторах «Биолаб-100» и «Флюорат-02-АБЛФ». Тиаминую обеспеченность оценивали по значению ТДФ-эффекта. ТДФ-эффект 1,15 усл. ед. и менее отражает нормальную обеспеченность организма тиамин, значения в диапазоне 1,15-1,25 усл. ед. свидетельствуют об умеренном гиповитаминозе, ТДФ-эффект выше 1,25 усл. ед. – о выраженном гиповитаминозе.

Проведен статистический анализ данных полученных значений показателей с помощью пакета прикладных программ SPSS 13.0. Полученные выборки проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилки. В связи с выявлением частичной асимметрии рядов распределения применялись непараметрические методы анализа. Выполнен дескриптивный анализ (расчет медианы, 25 и 75 перцентилей), дисперсионный анализ (расчет  $H$ -критерия Краскела-Уоллиса), оценка статически значимых различий для независимых выборок проводилась с использованием критерия Манна-Уитни. Проверка гипотезы о различии между двумя пропорциями (долями) выполнялась в программе Statistica 10.0 с помощью двухстороннего критерия статистической значимости, основанного на  $t$ -значении. Пороговое значение уровня значимости ( $p$ ) при сравнении показателей в двух регионах считали равным 0,05, в случае апостериорных сравнений пяти возрастных групп – 0,005 [22]. Корреляционный анализ параметров выполнен по Спирмену с учетом ранговой корреляции при критическом уровне значимости 0,05.

**Результаты.** Оценка интегрального показателя углеводного обмена – Глю в возрастном аспекте у жителей ПР и АР показала наличие статистически значимых изменений ( $N=21,46, p<0,001$  и  $N=353,00, p<0,001$  соответственно в ПР и АР), содержание Глю у лиц юношеского возраста (16-21 лет) минимально в обоих регионах, но при этом у юношей АР значимо ниже относительно ПР ( $p<0,001$ ) (см.таблицу). В соответствие с этим частота регистрации концентраций показателя ниже референсных значений (3,9-6,1 ммоль/л) в АР была высокой – 65,3%, когда как в ПР она составила 7,3% ( $p<0,001$ ).

С возрастом в зрелом периоде (22-60 лет) статистически значимое повышение уровня Глю относительно 16-21-летних лиц в ПР отмечено в группе 46-60 лет ( $p=0,004$ ), а в АР – начиная с периода 22-35 лет ( $p<0,001$ ), максимальных значений показатель достигал у лиц пожилого возраста (61-74 лет) (в ПР  $p<0,001$  по сравнению с группой 16-21 год,  $p=0,001$  – группой 22-35 лет; в АР  $p<0,001$  по сравнению с группами 16-21 и 22-35 лет,  $p=0,002$  – 36-45 лет) (см. таблицу). При этом во всех возрастных периодах регистрировались значения показателя, как ниже нормы, так и превышающие нормативы, однако число последних с возрастом повышалось с 6,6% до 19,5% в ПР и с 1,6% до 21,6% в АР. При сравнении аналогичных возрастных групп ПР и АР отмечено сглаживание региональных различий, начиная с 22-35 лет.

Проведенное исследование показало, что уровень Пир во всех возрастных группах в обоих регионах был смещен к нижней границе физиологической нормы (0,03-0,1 ммоль/л) – в ПР у каждого пятого обследованного (16,7-20,3%), в АР – у каждого четвертого (24,5-30,1%), исключением стала старшая группа ПР с долей низких значений 5%, т.е. в АР низкие величины Пир

регистрировались чаще, что подтверждается наличием значимых различий в возрасте 22-35, 46-60 и 61-74 лет ( $p=0,001, p=0,017, p=0,007$ , соответственно). Этим обусловлено наличие региональных различий в концентрациях Пир в группах 16-21, 46-60 и 61-74 лет – в АР они значимо ниже по сравнению с ПР ( $p<0,001, p=0,019$  и  $p=0,029$ , соответственно), таким образом, в целом, уровень этого метаболита углеводного обмена в АР более низкий, чем в ПР (см. таблицу). Четко выраженной возрастной динамики для данного показателя не установлено ( $N=8,47, p=0,076$  и  $N=3,21, p=0,523$  соответственно в ПР и АР).

Оценка содержания Лак в возрастном аспекте показала, что в обоих регионах значимые колебания ( $N=15,95, p=0,003$  и  $N=77,27, p<0,001$  соответственно в ПР и АР) обусловлены минимальными уровнями в юношеской группе (в ПР  $p<0,001$  относительно лиц 22-35 и 46-60 лет; в АР  $p<0,001$  относительно остальных возрастных групп), при этом концентрация метаболита в АР значимо ниже по сравнению с ПР ( $p=0,002$ ). В дальнейшем уровень Лак возрастал, и в зрелом возрасте для него статистически значимых возрастных и территориальных колебаний не установлено.

Необходимо отметить, что в независимости от возраста и региона обследования значения Лак превышали норму (0,44-2,2 ммоль/л), частоты регистрации аномально высоких величин были велики и превышали 70%, при этом в АР эта частота наиболее низкой, как и уровень Лак, была в группе 16-21 год – 73,3% ( $p<0,001$  относительно лиц 36-45 и 46-60 лет), а наиболее высокой – у лиц 36-45 лет – 88,4%, в ПР, напротив, возраст 36-45 лет характеризовался наименьшей долей лиц с высокими значениями Лак – 77,6 % ( $p=0,003$  относительно группы 46-60 лет), среди пожилых обследованных эти

Содержание параметров углеводного обмена в сыворотке крови у жителей приарктического и арктического региона пяти возрастных групп

Показатели	Возраст, годы	Регион обследования		Статистическая значимость
		ПР	АР	
Глюкоза, ммоль/л	1 (16-21 лет)	4,6 (4,23;5,06)	3,46 (3,04;3,89)	$p_p<0,001$
	2 (22-35 лет)	4,67 (4,26;5,12)	4,61 (4,05;5,22)	$p_{1-AP}<0,001$
	3 (36-45 лет)	4,78 (4,42;5,21)	4,68 (4,21;5,14)	$p_{1-AP}<0,001$
	4 (46-60 лет)	4,85 (4,38;5,29)	4,88 (4,29;5,53)	$p_{1-ПР}=0,004; p_{1-AP2-AP}<0,001$
	5 (61-74 лет)	5,03 (4,59;5,61)	4,97 (4,41;5,72)	$p_{1-ПР}<0,001, p_{2-ПР}=0,001; p_{1-AP2-AP}<0,001, p_{3-AP}=0,002$
Лактат, ммоль/л	1 (16-21 лет)	2,50 (2,17;2,90)	2,32 (1,96;2,79)	$p_p=0,020$
	2 (22-35 лет)	2,87 (2,25;3,53)	3,02 (2,21;3,74)	$p_{1-ПР}=0,001; p_{1-AP}<0,001$
	3 (36-45 лет)	2,71 (2,07;3,58)	2,92 (2,36;3,58)	$p_{1-AP}<0,001$
	4 (46-60 лет)	2,85 (2,25;3,52)	2,89 (2,32;3,63)	$p_{1-ПР}<0,001; p_{1-AP}<0,001$
	5 (61-74 лет)	2,90 (2,32;3,79)	3,03 (2,40;3,73)	$p_{1-AP}<0,001$
Пируват, ммоль/л	1 (16-21 лет)	0,0336 (0,028;0,042)	0,0310 (0,025;0,033)	$p_p<0,001$
	2 (22-35 лет)	0,0317 (0,027;0,037)	0,0298 (0,024;0,039)	
	3 (36-45 лет)	0,0305 (0,026;0,037)	0,031 (0,025;0,039)	
	4 (46-60 лет)	0,0320 (0,027;0,039)	0,0309 (0,025;0,037)	$p_p=0,019$
	5 (61-74 лет)	0,0334 (0,031;0,038)	0,0308 (0,025;0,037)	$p_p=0,029$
Лактат/ Пируват, усл. ед.	1 (16-21 лет)	74,32 (60,09;94,78)	78,56 (64,11;94,61)	
	2 (22-35 лет)	89,39 (65,98;116,66)	93,99 (74,34;120,12)	$p_{1-ПР}<0,001; p_{1-AP}<0,001$
	3 (36-45 лет)	88,75 (64,03;123,06)	90,89 (73,78;117,23)	$p_{1-ПР}<0,001; p_{1-AP}<0,001; p_{1-ПР}<0,001; p_{1-AP}<0,001$
	4 (46-60 лет)	90,59 (62,69;115,99)	94,24 (72,23;119,29)	$p_{1-ПР}<0,001; p_{1-AP}<0,001$
	5 (61-74 лет)	92,40 (66,65;113,91)	95,58 (71,06;115,95)	$p_{1-ПР}=0,025; p_{1-AP}<0,001$

Примечание.  $p_p$  – уровень значимости при сравнении двух регионов в возрастной группе,  $p_{1-ПР}$  – при сравнении возрастных групп ПР,  $p_{1-AP}$  – при сравнении возрастных групп АР.

значения регистрировались чаще всего – в 91,9 % случаев. В силу подобных изменений частот регистраций в двух регионах значимые территориальные отличия выявлены в группах 16-21 и 36-45 лет ( $p=0,008$  и  $p=0,004$ , соответственно).

При рассмотрении величины коэффициента Лак/Пир в возрастном аспекте установлено, что, как и содержание Лак, в обоих регионах у лиц юношеского возраста (16-21 лет) значения соотношения были наименьшими (в ПР  $N=20,46$ ,  $p<0,001$ ;  $p<0,001$  относительно лиц 22-35, 36-45, 46-60 лет; в АР  $N=43,47$ ,  $p<0,001$ ;  $p<0,001$  относительно остальных групп). В начале зрелого периода величина коэффициента нарастала и далее с возрастом мало изменялась, значимых региональных различий не установлено. Как и концентрация Лак, величины коэффициента превышали норму (до 75 усл. ед.), частоты регистрации аномально высоких значений минимальными также были у представителей юношеской группы – в ПР 58,1%, в АР 64,4% ( $p=0,002$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,003$  по сравнению с лицами зрелого и пожилого возраста соответственно в АР). В зрелом периоде частоты регистрации превышали 70%, а в АР приближались к 80%, в целом в этом регионе они были более высокими, чем в ПР, и в группе 46-60 лет это различие достигало статистической значимости – 68,6% против 78,1% ( $p=0,004$ ).

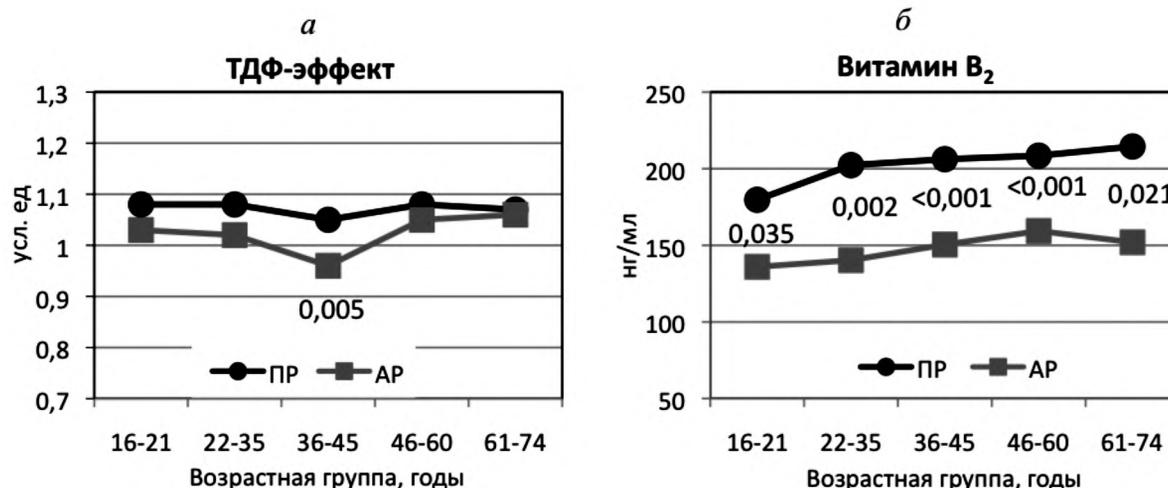
Анализ полученных нами результатов по определению содержания витаминов в крови показал отсутствие выраженной возрастной динамики ( $N=5,13$ ,  $p=0,275$  и  $N=9,31$ ,  $p=0,054$  соответственно в ПР и АР для ТДФ-эффекта;  $N=3,84$ ,  $p=0,429$  и  $N=2,82$ ,  $p=0,588$  соответственно в ПР и АР для рибофлавина) (см. рисунок, а, б). Однако, стоит отметить, что величина ТДФ-эффекта наиболее низкой в обоих регионах отмечена в возрасте 36-45 лет, и в АР значимо ниже по сравнению с ПР ( $p=0,005$ ).

Если говорить о тиамин-дефицитных состояниях, то в АР они регистрируются с той же частотой (24,3-33,3% случаев), что и в ПР (22,7-31,2%), для возраста 36-45 лет недостаточность витамина наблюдалась несколько реже относительно других возрастов – в 22,7% и 24,3% в ПР и АР соответственно, что совпадает с колебаниями величин ТДФ-эффекта. Умеренный и выраженный гиповита-

минозы выявлены во всех возрастных группах, в ПР они составили 17,5 и 9,5%, 17,1 и 11,6%, 13,0 и 9,7%, 20,1 и 11,1%, 16,7 и 8,3%; в АР – 22,7 и 4,6%, 12,7 и 17,6%, 6,1 и 18,2%, 13,2 и 18%, 9,8 и 23,5%, соответственно с 16-21 по 61-74 лет. Значимых возрастных и региональных колебаний при регистрации дефицитных состояний не выявлено, но можно отметить, что в ПР выше вклад умеренного дефицита тиамин, а АР – выраженного, и пожилые люди АР находятся в зоне риска вследствие самой высокой частоты выраженного тиаминдефицита среди всех обследованных.

Изучение уровня рибофлавина у жителей Севера в зависимости от региона проживания и возраста выявило, что содержание витамина было значительно выше у лиц всех возрастных групп ПР по сравнению с АР ( $p=0,035$ ,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,021$  для групп с 16-21 по 61-74 лет соответственно) (см. рисунок, б). При этом рибофлавин-дефицитные состояния были отмечены во всех возрастных группах обоих регионов, особенно у представителей АР – 33,8-42,9% по сравнению с 19,4-23,9% в ПР ( $p=0,006$ ,  $p=0,009$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,038$  для групп с 22-35 по 61-74 лет соответственно).

Для изучения внутри- и межсистемных взаимодействий рассмотренных параметров был выполнен корреляционный анализ. Он показал наличие значимых взаимосвязей Глю с содержанием витаминов в ПР: у лиц 16-21 года с тиамин ( $r=0,2$ ,  $p=0,023$ ), у пожилых людей с рибофлавином ( $r=0,36$ ,  $p=0,033$ ), в АР подобных межсистемных связей не установлено, но выявлены корреляции Глю с метаболитами углеводного обмена, в основном с Лак ( $r=0,15$ ,  $p=0,014$ ,  $r=-0,3$ ,  $p<0,001$ ,  $r=-0,12$ ,  $p=0,05$ ,  $r=-0,16$ ,  $p=0,001$  для групп с 16-21 по 46-60 лет соответственно), у лиц 61-74 года – с Пир ( $r=0,3$ ,  $p=0,003$ ), в группах зрелого и пожилого возраста – с величиной Лак/Пир ( $r=-0,25$ ,  $p<0,001$ ,  $r=-0,21$ ,  $p=0,001$ ,  $r=-0,12$ ,  $p=0,012$  для групп с 22-35 по 61-74 лет соответственно). Необходимо отметить, что по сравнению с юношами в зрелом возрасте связь Глю-Лак меняет свой знак и становится отрицательной, когда как связь Глю-Лак/Пир неизменно негативная. В ПР внутрисистемные связи Глю установлены у лиц 36-45 лет, для Лак и коэффициента они отрицательные



Величины ТДФ-эффекта (а) и содержание витамина В<sub>2</sub> (б) у жителей приарктического и арктического регионов в зависимости от возраста. Цифрами обозначена статистическая значимость различий при сравнении двух регионов в возрастной группе.

( $r=-0,17, p=0,032, r=-0,27, p=0,001$ ), для Пир – положительная ( $r=0,19, p=0,014$ ).

Для Лак и Пир отмечено наличие значимых взаимосвязей во всех возрастных группах АР ( $r=0,24, =0,4, =0,37, =0,3, p<0,001, r=0,21, p=0,027$  для групп с 16-21 по 61-74 лет соответственно), в ПР исключением стала группа 61-74 год ( $r=0,33, =0,25, p<0,001, r=0,17, p=0,036, r=0,16, p=0,003$  для групп с 16-21 по 46-60 лет соответственно), все связи положительные. Уровень Лак у лиц 22-35 и 61-74 лет АР положительно взаимосвязан с величиной ТДФ-эффекта ( $r=0,21, p=0,013, r=0,3, p=0,041$ ), в ПР – отрицательно у лиц 36-45 лет ( $r=-0,19, p=0,038$ ). Концентрация Пир коррелировала с величиной ТДФ-эффекта в группе 46-60 лет в ПР ( $r=0,13, p=0,025$ ), с уровнем рибофлавина в старшей группе ( $r=0,37, p=0,029$ ). Для значений коэффициента Лак/Пир значимые связи установлены лишь в АР: у лиц 22-35 лет с обоими витаминами ( $r=0,21, p=0,01, r=0,2, p=0,017$ ), в группе 46-60 лет – слабая связь только с величиной ТДФ-эффекта ( $r=0,14, p=0,035$ ).

Значимые взаимосвязи выявлены и между содержанием витаминов, но лишь для обследованных в АР ( $r=0,47, p=0,033, r=0,41, =0,47, =0,37, =0,51, p<0,001$  для групп с 16-21 по 61-74 лет соответственно), для которых характерны более низкие уровни рибофлавина в крови.

**Обсуждение.** Проживание в суровых климатических условиях северных регионов предъявляет повышенные требования к энергообеспечению, что приводит к увеличению доли белков и жиров в рационе, в результате чего происходит интенсификация белкового и липидного обмена при снижении роли обмена углеводов с изменением уровня многих биохимических параметров, так, концентрация Глю в крови уменьшается [18].

Однако, исследованиями последних трех десятилетий все чаще регистрируется повышение уровня Глю у жителей различных северных территорий [23-25]. Среди них в настоящее время растет распространение ожирения, ИР, заболеваемости метаболическим синдромом и СД [24, 26, 27]. Повышение частоты встречаемости этих заболеваний связывается, прежде всего, с устойчивым сдвигом в сторону последовательного увеличения вклада в рацион питания продуктов, которые характеризуются высокой степенью переработки, с большим количеством простых сахаров, насыщенных жиров, соли, с низким содержанием белка, клетчатки [27].

В нашем исследовании снижение концентрации Глю выявлено лишь у лиц юношеского возраста в АР, в 65,3% случаев на уровне формирования признаков гипогликемии, в зрелом и пожилом возрасте подобных флуктуаций параметра не наблюдалось, закономерно, что и региональные различия установлены только для контингента в группе 16-21 год. Однако, при этом негативные проявления метаболических перестроек при адаптации к северным условиям – нарастание содержания Лак и снижение Пир у всех обследованных сохранились, но относительно Лак менее выражены они были у самых молодых лиц, а относительно Пир – в ПР. В обоих регионах более чем в 70% случаев регистрировались значения Лак и коэффициента Лак/Пир, находящиеся за верхней границей нормы, когда как частоты регистрации низких значений Пир встречаются реже в 3-4 раза, что свидетельствует о значительном превалировании анаэробных процессов окисления относительно аэробных.

Если говорить о возрастном аспекте состояния гомеостаза Глю, то полученные результаты подтверждают ли-

тературные данные [1, 5], содержание Глю увеличивается с возрастом, как и доля лиц с концентрациями, превышающими норматив, в пожилом возрасте она составляет пятую часть обследованных. Касательно флуктуаций содержания метаболитов углеводного обмена, то, как было отмечено выше, уровень Лак и величины отношения Лак/Пир значимо более низкими были в группе 16-21 год, далее с возрастом значимых колебаний не установлено.

По результатам нашего исследования витамин-дефицитные состояния встречаются довольно часто – в среднем у каждого пятого обследованного, что согласуется с другими исследованиями обеспеченности этими водорастворимыми витаминами у северян [16, 28, 29]. Тиамин- и рибофлавин-дефицитные состояния распространены не только у северного контингента, но и среди представителей многих популяций в мире, как и потребление витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> ниже средней расчетной потребности [30-32]. Установленные территориальные различия по содержанию рибофлавина свидетельствуют о снижении статуса витамина по мере продвижения на север вследствие нарастания жесткости воздействия природно-климатических факторов на организм человека, такая же закономерность при регистрации гиповитаминоза рибофлавина, а также и тиамина отмечена Н.Н. Потолицыной и Е.Р. Бойко [29].

Многие исследователи сообщают о сниженном статусе витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> среди пожилых людей [16, 17, 33, 34], который связывается как с недостаточным потреблением витаминов с пищей, так и со снижением кишечной абсорбции [33]. В нашем исследовании у пожилых лиц АР ситуация по обеспеченности витамином наиболее неблагоприятная – в 40% случаев выявлен гиповитаминоз рибофлавина, а доля лиц с выраженным тиамин-дефицитом самая большая относительно всех обследованных – 23,5%, однако, эти возрастные отличия статистически не значимы.

При изучении внутри- и межсистемных взаимоотношений параметров углеводного обмена и витаминов у жителей ПР и АР разных возрастных групп установленные взаимосвязи между показателями углеводного метаболизма в ПР у лиц 36-45 лет отражают, видимо, начавшееся повышение Глю относительно юношеского возраста, которое в следующий возрастной период станет значимым, и, скорее всего, свидетельствуют о снижении активности процессов утилизации Глю, а также усилении реакций превращения Лак в Пир. Снижение биологической эффективности действия Инс приводит к нарушению транспорта Глю в клетки, что затрудняет её утилизацию тканями, в результате чего повышается концентрация углевода в крови [2]. В АР подобные связи прослеживаются, начиная с 1-го периода зрелого возраста. Во всех возрастных группах обоих регионов, за исключением лиц пожилого возраста в ПР, отмечены прямые взаимосвязи Пир и Лак, которые указывают на сопряжение смежных метаболитов углеводного обмена.

Выявленные межсистемные связи подтверждают участие витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> в регуляции реакций углеводного обмена и в большинстве своем согласуются с данными литературы о положительном влиянии тиамин и рибофлавина на гомеостаз Глю. Однако, есть связи, выбивающиеся из общего ряда. Так, в группе 36-45 лет ПР отрицательная взаимосвязь величины ТДФ-эффекта и Лак должна была иметь противоположный знак, поскольку лактатацидоз является индикатором дефицита тиамин из-за ингибирования реакций окислительного

декарбоксилирования Пир, катализируемых ПД комплексом [35]. Но, опираясь на экспериментальные результаты об активации глюконеогенеза в печени крыс при вызванном тиамин-дефиците [36], можно предположить усиление процессов глюконеогенеза из Лак и Пир. Появление прямых связей рибофлавина с содержанием Глю и Пир у пожилых лиц в ПР также трудно объяснить, поскольку витамин оказывает антигипергликемическое действие и способствует утилизации Пир путем ПД реакции. С одной стороны, это может быть обусловлено тем, что связи выявлены у пожилых людей, когда происходят возрастные нарушения углеводного обмена, с другой стороны, есть сведения об уменьшении экспрессии ГЛЮТ4 в жировой ткани рибофлавином [37] и о сниженных уровнях Глю при дефиците витамина В<sub>2</sub> [38].

Стоит также отметить наличие значимых прямых связей ТДФ-эффекта и уровня рибофлавина в АР на фоне сниженного содержания последнего относительно ПР. Смысл этих связей, возможно, состоит в том, что дефицит одного витамина положительно сказывается на содержании другого. Имеются сведения, что тиамин и некоторые его метаболиты стимулируют выведение рибофлавина с мочой. Антирибофлавиновое действие тиамин подтверждается также снижением потребности в тиамине при недостатке рибофлавина [39].

**Заключение.** У северян установлено повышение уровня Глю у лиц 46-60 и 61-74 лет, скорее всего, вследствие снижения активности гликолитических процессов. Возрастные колебания метаболитов углеводного обмена проявлялись более низкими содержанием Лак и величинами отношения Лак/Пир в юношеском возрасте. Выявленные высокие уровни Лак и сниженные Пир вне зависимости от возраста и региона обследования, а также низкий уровень Глю в группе 16-21 год в АР можно отнести к проявлениям «северной специфики» метаболического профиля. Установленные закономерности, по нашему мнению, связаны с увеличением доли углеводов при сохранении доли липидов в рационе питания обследованных северян.

Для витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> возрастной динамики отмечено не было. Установленные региональные различия – более высокая частота выявления низкой обеспеченности рибофлавином в АР – обусловлены нарастанием жесткости воздействия природно-климатических факторов на организм человека по мере продвижения от территорий ПР к территориям АР. Тиамин и рибофлавин в обоих регионах в разные возрастные периоды вносили свой вклад в формирование уровней параметров углеводного обмена, в ПР, в основном, глюкозы и пирувата, в АР – лактата, при этом витамины, в том числе и за счет распространенности витамин-дефицитных состояний могли принимать участие в росте концентрации Лак у северян.

**Финансирование.** Исследование выполнено согласно плану НИР ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН по теме «Изучение адаптивных возрастных эндокринно-метаболических перестроек у жителей арктических территорий» № НИОКТР АААА-А19-119121090063-7.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3, 6–10, 13, 22, 23, 27, 30–35, 37, 38 см. REFERENCES)

2. Карпин В.А. Метаболический синдром как геронтологическая проблема (обзор литературы). *Успехи геронтологии*. 2020; 33(3): 479–87. Doi: 10.34922/AE.2020.33.3.008.

4. Донцов А.В., Васильева Л.В. Гендерные особенности метаболического синдрома в пожилом возрасте: обзор литературы. *Успехи геронтологии*. 2013; 26(1): 105–10.
5. Мойса С.С., Ноздрачев А.Д. Нарушения углеводного обмена и факторы, способствующие их развитию в процессе онтогенеза. *Успехи геронтологии*. 2011; 24(1): 61–8.
11. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. *Consilium Medicum*. 2014; 16(4): 12–9.
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сорокина М.А., Громов А.Н. Дотации магния и витамина В<sub>2</sub> – важный нутрициологический ресурс спортивной медицины. *Медицинский совет*. 2018; 21: 216–30. Doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-216-30>.
14. Чеботарева Н.А., Меремьянин А.В., Макеева В.Ф., Еронина Т.Б., Курганов Б.И. Связывание гликогенфосфоорилазы b и киназы фосфоорилазы с гликогеном в условиях молекулярного краудинга. Ингибирующий эффект FAD. *Биохимия*. 2009; 74(50): 691–8.
15. Спасов А.А., Чепляева Н.И., Воробьев Е.С. Ингибиторы гликогенфосфоорилазы b в регуляции углеводного обмена при сахарном диабете типа 2. *Биоорганическая химия*. 2016; 42(2): 150–9. Doi: 10.7868/S0132342316020135.
16. Бойко Е.Р., Нильсен О., Бойко С.Г., Калинин А.Г., Потолицына Н.Н. Показатели рибофлавиновой обеспеченности организма и активность глутатионредуктазы у жителей Европейского Севера России. *Физиология человека*. 2004; 30(2): 122–8.
17. Алешин В.А., Мкртчян Г.В., Буник В.И. Механизмы некоферментного действия тиамин: белковые мишени и медицинское значение. *Биохимия*. 2019; 84, (8): 1051–75. Doi: 10.1134/S0320972519080013.
18. Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации). *Бюллетень СО РАМН*. 2010; 30(3): 6–11.
19. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН; 2005.
20. Бичкаева Ф.А. Эндокринная регуляция метаболических процессов у человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН; 2008.
21. Безруких М.М., Сонькин В.Д., Фарбер Д.А. Возрастная физиология (физиология развития ребенка); 2-е изд. М.: Издательский центр «Академия»; 2007.
22. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса в программе STATA. *Экология человека*. 2014; 6: 55–8.
24. Никитин Ю.П., Воевода М.И., Симонова Г.И. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке. *Вестник РАМН*. 2012; 1: 66–74.
25. Аверьянова И.В., Максимов А.Л., Борисенко Н.С. Особенности липидного и углеводного обмена у юношей-аборигенов и укорененных европеоидов Магаданской области. *Журнал медико-биологических исследований*. 2016; 2: 5–15. Doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.2.5.
26. Бабенко Л.Г., Бойко Е.Р. Этно-социальные особенности заболеваемости ожирением и сахарным диабетом населения Европейского Севера. *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2010; 2: 32–9.
28. Бичкаева Ф.А., Ткачев А.В., Бойко Е.Р., Кулакова И.В., Третьякова Т.В. Обеспеченность организма витамином В<sub>1</sub> у жителей Европейского Севера. *Физиология человека*. 2003; 29(1): 133–5.
29. Потолицына Н.Н., Бойко Е.Р. Витаминный статус жителей Европейского Севера России и его зависимость от географической широты. *Журнал медико-биологических исследований*. 2018; 6(4): 376–86. Doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.376.
36. Маглыш С.С., Горбач З.В., Коноваленко О.В. Регуляция глюконеогенеза в печени витамин В<sub>1</sub>-дефицитных крыс. *Биохимия*. 1990; 55(8): 1491–7.
39. Петров С.А. Некоферментные эффекты тиамин и его метаболитов. *Биомедицинская химия*. 2006; 52(4): 335–45.

REFERENCES

1. Elahi D., Muller D.C. Carbohydrate metabolism in the elderly. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000; 54 (Suppl. 3): S112–20. Doi: 10.1038/sj.ejcn.1601032.

2. Karpin V.A. Metabolic syndrome as a gerontological problem (literature review). *Uspekhi gerontologii*. 2020; 33(3): 479–87. Doi: 10.34922/AE.2020.33.3.008. (in Russian)
3. Zhu M., Liu X., Liu W., Lu Y., Cheng J., Chen Y.  $\beta$  cell aging and age-related diabetes. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(5): 7691–706. Doi: 10.18632/aging.202593.
4. Dontsov A.V., Vasilyeva L.V. Gender-specific characteristic of metabolic syndrome in the elderly. *Uspekhi gerontologii*. 2013; 26(1): 105–10. (in Russian)
5. Moisa S.S., Nozdrachev A.D. Disturbances of carbohydrate metabolism and factors stimulating its development in ontogenesis. *Uspekhi gerontologii*. 2011; 24(1): 61–8. (in Russian)
6. Page G.L., Laight D., Cummings M.H. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65 (6): 684–90. Doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02680.x.
7. Sarandol E., Tas S., Serdar Z., Dirican M. Effects of thiamine treatment on oxidative stress in experimental diabetes. *Bratisl. Lek. Listy*. 2020; 121(3): 235–41. Doi: 10.4149/BLL.2020.036.
8. Mee L.N.S., Sekar V.T., Subramanian V.S., Maedler K., Said H.M. Pancreatic beta cells and islets take up thiamin by a regulated carrier-mediated process: studies using mice and human pancreatic preparations. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009; 297(1): G197–G206. Doi: 10.1152/ajpgi.00092.2009.
9. Anwar A., Ahmed Azmi M., Siddiqui J., Panhwar G., Shaikh F., Ariff M. Thiamine level in type I and type II diabetes mellitus patients: a comparative study focusing on hematological and biochemical evaluations. *Cureus*. 2020; 12(5): e8027. Doi: 10.7759/cureus.8027.
10. Oh S.H., Witek R.P., Bae S.H., Darwiche H., Jung Y., Pi L. et al. Detection of transketolase in bone marrow-derived insulin-producing cells: benfotiamine enhances insulin synthesis and glucose metabolism. *Stem. Cells Dev.* 2009; 18(1): 37–46. Doi: 10.1089/scd.2007.0255.
11. Gur'eva I.V., Levin O.S. Diabetic polyneuropathy. *Consilium Medicum*. 2014; 16(4): 12–19. (in Russian)
12. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Sorokina M.A., Gromov A.N. Magnesium and vitamin B<sub>6</sub> supplementation is an important nutritional resource of sports medicine. *Meditsinskiy Sovet*. 2018; 21: 216–30. Doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-216-230>. (in Russian)
13. Klinov S.V., Kurganov B.I., Pekel N.D., Berezovskii V.M. Inhibition of muscle glycogen phosphorylase b by vitamin B<sub>2</sub> and its coenzyme forms. *Biochem. Int.* 1986; 13(1):139–45.
14. Chebotareva N.A., Meremyanin A.V., Makeeva V.F., Eronina T.B., Kurganov B.I. Binding of glycogen phosphorylase b and phosphorylase kinase to glycogen under conditions of molecular crowding. Inhibiting effect of FAD. *Biokhimiya*. 2009; 74(50): 691–8. (in Russian)
15. Spasov A.A., Chepljaeva N.I., Vorob'ev E.S. Glycogen phosphorylase inhibitors in the regulation of carbohydrate metabolism in type 2 diabetes. *Bioorganicheskaya Khimiya*. 2016; 42(2): 150–9. Doi: 10.7868/S0132342316020135. (in Russian)
16. Boyko E.R., Nilsen O., Boyko S.G., Kalinin A.G., Potolitsyna N.N. Indicators of riboflavin supply of the body and the activity of glutathione reductase in residents of the European North of Russia. *Fiziologiya Cheloveka*. 2004; 30(2): 122–8. (in Russian)
17. Aleshin V.A., Mkrtychyan G.V., Bunik V.I. Mechanisms of the non-coenzyme action of thiamine: protein targets and medical significance. *Biokhimiya*. 2019; 84, (8): 1051–75. Doi: 10.1134/S0320972519080013. (in Russian)
18. Panin L.E. Homeostasis and problems of circumpolar health (methodological aspects of adaptation). *Bulleten` Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2010; 30(3): 6–11. (in Russian)
19. Boyko E.R. Physiological and Biochemical Bases of Human Life in the North [Fiziologo-biokhicheskie osnovy zhiznedeyatel'nosti cheloveka na Severe]. Ekaterinburg: UB RAS; 2005. (in Russian)
20. Bichkaeva F.A. Endocrine regulation of metabolic processes in humans in the North [Endokrinnaya regulyatsiya metabolicheskikh protsessov u cheloveka na Severe]. Ekaterinburg: UB RAS; 2008. (in Russian)
21. Bezrukikh M.M., Son'kin V.D., Farber D.A. Age-specific physiology (development physiology of the child) [Vozrastnaya fiziologiya (fiziologiya razvitiya rebyonka)]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: Izdatel'skii tsentr «Akademiya»; 2007. (in Russian)
22. Unguryanu T.N., Grjibovski A.M. Analysis of three independent groups using non-parametric Kruskal-Wallis test in STATA Software. *Ekologiya cheloveka*. 2014; 6: 55–8. (in Russian)
23. Delisle H., Desilets M.C., Vargas E.R., Garrel D. Metabolic syndrome in three ethnic groups using current definitions. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2008; 33: 356–60. Doi: 10.1139/H08-003.
24. Nikitin Y.P., Voevoda M.I., Simonova G.I. Diabetes mellitus and metabolic syndrome in Siberia and in the Far East. *Vestnik RAMN*. 2012; 1: 66–74. (in Russian)
25. Averyanova I.V., Maksimov A.L., Borisenko N.S. Lipid and carbohydrate metabolism in indigenous and caucasian young males living in the Magadan region. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2016; 2: 5–15. Doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.2.5. (in Russian)
26. Babenko L.G., Boyko E.R. Ethno-social features of obesity and diabetes mellitus morbidity among residents of Russian European North. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2010; 2: 32–9. (in Russian)
27. Lavigne-Robichaud M., Moubarac J.C., Lantagne-Lopez S., Johnson-Down L., Batal M., Laouan-Sidi A.E. et al. Diet quality indices in relation to metabolic syndrome in an Indigenous Cree (Eeyouch) population in northern Québec. *Canada Public Health Nutr.* 2018; 21(1):172–80. Doi: 10.1017/S136898001700115X.
28. Bichkaeva F.A., Tkachev A.V., Boyko E.R., Kulacova I.V., Tretyakova T.V. Availability of vitamin B<sub>6</sub> in the population of the European North. *Fiziologiya Cheloveka*. 2003; 29(1): 133–5. (in Russian)
29. Potolitsyna N.N., Boyko E.R. Vitamin status in residents of the European North of Russia and its correlation with geographical latitude. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2018; 6 (4): 376–86. Doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.376. (in Russian)
30. Berti P.R., Fallu C., Cruz Agudo Y. A systematic review of the nutritional adequacy of the diet in the Central Andes. *Rev. Panam. Salud. Publica*. 2014; 36(5): 314–23.
31. Whitfield K.C., Karakochuk C.D., Liu Y., McCann A., Talukder A., Kroeun H. et al. Poor thiamin and riboflavin status is common among women of childbearing age in rural and urban Cambodia. *J. Nutr.* 2015; 145(3): 628–33. Doi: 10.3945/jn.114.203604.
32. Sivaprasad M., Shalini T., Yadagiri Reddy P., Seshacharyulu M., Madhavi G., Naveen Kumar B. et al. Prevalence of vitamin deficiencies in an apparently healthy urban adult population: Assessed by subclinical status and dietary intake. *Nutrition*. 2019; 63–64: 106–13. Doi: 10.1016/j.nut.2019.01.017.
33. Brachet P., Chanson A., Demigné C., Batifoulier F., Alexandre-Gouabau M-C., Tyssandier V. et al. Age-associated B vitamin deficiency as a determinant of chronic diseases. *Nutr. Res. Rev.* 2004; 17: 55–68. Doi: 10.1079/NRR.200478.
34. Toffanello E.D., Inelmen E.M., Minicuci N., Campigotto F., Sergi G., Coin A. et al. Ten-year trends in vitamin intake in free-living healthy elderly people: the risk of subclinical malnutrition. *J. Nutr. Health Aging*. 2011; 15(2): 99–103. Doi: 10.1007/s12603-011-0020-x.
35. Moskowitz A., Graver A., Giberson T., Berg K., Liu X., Ueber A. et al. The relationship between lactate and thiamine levels in patients with diabetic ketoacidosis. *J. Crit. Care*. 2014; 29(1): 182. e5–182.e8. Doi: 10.1016/j.jcrc.2013.06.008.
36. Maglysh S.S., Gorbach Z.V., Konovalenko O.V. Regulation of gluconeogenesis in the liver of vitamin B<sub>1</sub>-deficient rats. *Biokhimiya*. 1990; 55(8): 1491–7. (in Russian)
37. Plows J., Budin F., Andersson R.A.M., Mills V.J., Mace K., Davidge S.T. et al. The effects of myo-inositol and B and D vitamin supplementation in the db/+ mouse model of gestational diabetes mellitus. *Nutrients*. 2017; 9(2): 141. Doi: 10.3390/nu9020141.
38. Reddi A.S., Ho P.K., Camerini-Davalos R.A. The role of riboflavin in carbohydrate metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1979; 119: 243–50. Doi: 10.1007/978-1-4615-9110-8\_35.
39. Petrov S.A. Non-coenzymic effects of thiamine and its metabolites. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2006; 52(4): 335–45. (in Russian)

Поступила 02.04.21

Принята к печати 10.05.21