

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

МИКРОНУТРИЕНТНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СЕТИ И МНОЖЕСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ МИКРОНУТРИЕНТОВ: ОБОСНОВАНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ

В.М. Коденцова¹, Д.В. Рисник²

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Для взрослого и детского населения России характерна множественная микронутриентная недостаточность вследствие одновременного дефицита в рационе витаминов, кальция, магния, цинка, йода и других минеральных веществ. Микронутриенты (витамины и эссенциальные минеральные вещества) участвуют в многочисленных биохимических путях, выполняют определенные функции в организме, тесно взаимосвязаны между собой, образуя сложные метаболические сети (network) для поддержания гомеостаза и здоровья в целом. Подобно мозаике, собраны отдельные фрагменты этой всеобъемлющей сети микронутриентов, центрами которых являются селен, йод, витамин D, железо, функционально связанные витамины группы B. Одновременная множественная микронутриентная недостаточность создает «сеть причинности» заболеваний, тогда как оптимальная обеспеченность создает «сеть условий», обеспечивающих предотвращение заболевания. Развитие и подтверждение получает концепция правильных соотношений эссенциальных микронутриентов в питании, а также оптимальных соотношений концентраций витаминов в крови между собой и показателями липидного обмена. В сторону увеличения пересматриваются нормы физиологической потребности в микронутриентах (витамин D, C, калий, магний), обеспечивающие не только эссенциальность, но и оптимальность для поддержания здоровья организма и снижения риска возникновения заболеваний. Рекомендованное потребление витаминов B₁, B₂ и ниацина соотносят с потреблением энергии. В условиях существования метаболических сетей микронутриентов и наличия множественной микронутриентной недостаточности у населения несомненно превосходство использования многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов по сравнению с эффективностью отдельных микронутриентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микронутриентные метаболические сети, множественный микронутриентный дефицит, коррекция, витаминно-минеральные комплексы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МНОЖЕСТВЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МИКРОНУТРИЕНТОВ

В связи с существованием на территории России природного дефицита йода, повсюду население нашей страны подвергается риску развития йододефицитных заболеваний, что подтверждается величиной медианы йодурии, свидетельствующей о легкой степени дефицита йода (Алфёрова и др., 2019). Дефицит витамина D является своего рода фоном, на котором развива-

ются дефициты других микронутриентов. Распространенность недостаточности или дефицита витамина D среди обследованных взрослых россиян, вне зависимости от места проживания и сезона года, достигает 60–92% (Вильмс и др., 2017; Коденцова и др., 2017; Желтикова и др., 2019). Еще чаще обнаруживается недостаточность витамина D у пациентов (депрессии, хроническая сердечная недостаточность, рассеянный склероз, псориаз и псориатический артрит, ожирение и артериальная гипертензия, туберкулез, воспали-

* Адрес для переписки:

Коденцова Вера Митрофановна

E-mail: kodentsova@ion.ru

тельные заболевания пародонта, сахарный диабет 2-го типа (СД2)) (Коденцова, Рисник, 2017).

Результаты исследования фактического питания 562 российских детей в возрасте 2–6 лет свидетельствуют, что примерно у половины из них наблюдался одновременный недостаток четырех витаминов (группы В, А, С) из восьми учтенных (Мартинчик и др., 2017). Адекватное количество витаминов содержалось в рационе менее 5% обследованных детей. Питание дошкольников и школьников младших классов (г. Пермь) в выходные дни в домашних условиях не обеспечивало достаточного количества витаминов В₁, В₂, С, А и кальция (Лир, Перевалов, 2019). У детей с дефицитом цинка также наблюдалось недостаточное потребление кальция, магния и витамина В₆ (Легонькова и др., 2018). Экскреция витаминов В₁, В₂, В₆, не достигающая величин, характерных для адекватной обеспеченности этими витаминами (что является отражением недостаточной обеспеченности витаминами группы В) была обнаружена у 30% детей дошкольного и младшего школьного возраста Москвы, Подмосковья и г. Екатеринбурга (Коденцова, Вржесинская, 2019).

Таким образом, для большинства взрослого и детского населения России, независимо от места проживания, в течение всего года характерна множественная микронутриентная недостаточность вследствие одновременного недостаточного содержания в рационе витаминов, кальция, магния, цинка, йода и других минеральных веществ.

Проблема множественной микронутриентной недостаточности носит глобальный характер и является в настоящее время особенностью питания как взрослого, так и детского населения во многих странах. На основании проведенных в 1998–2014 гг. обследований питания 2141 женщины репродуктивного возраста (20–45 лет) из стран Западной Европы и России было выявлено недостаточное потребление витаминов В₆, Е, фолатов, магния, железа, калия, кальция. Из 18 изучаемых микронутриентов одновременно все исследованные микронутриенты содержались в рационе в достаточном количестве менее чем у 10% участниц, а в России – менее чем у 5%, при этом только половина женщин была адекватно обеспечена пятью и более микронутриентами (Лиманова и др., 2014).

Множественные дефициты, установленные на основании сниженной концентрации в сыво-

ротке крови трех и более микронутриентов из проанализированных, включавших фолаты, витамин D, А, В₁₂, цинк, железо, были обнаружены более чем у половины (57%) детей в возрасте 12–23 мес. в Индии, тогда как адекватные показатели имели менее 10% детей (Houghton et al., 2019). В столице Монголии 78% из 243 обследованных детей в возрасте 6–36 мес., у которых было определено содержание в сыворотке крови цинка, железа, селена, ферритина, витаминов А, D и фолатов, были подвержены риску двух и более сосуществующих дефицитов эссенциальных микронутриентов (Lander et al., 2008).

Таким образом, современный человек испытывает недостаток не какого-либо одного микронутриента в питании, а одновременно нескольких витаминов и минеральных веществ.

ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ГРУППЫ РИСКА ДЕФИЦИТА МИКРОНУТРИЕНТОВ

Риск развития дефицита микронутриентов повышается на некоторых этапах жизни. К группам риска относятся беременные и кормящие женщины вследствие повышения у них потребности в эссенциальных микронутриентах, дети, подростки, пожилые люди (Bird et al., 2017; Bailey et al., 2019). Недостаток нескольких микронутриентов может возникать в результате применения различных диет, развития патологического процесса, приема лекарственных препаратов, повышения потребности в стрессовых ситуациях разной этиологии.

К группам риска развития множественного дефицита микронутриентов относятся лица, придерживающиеся различных диет (Engel et al., 2018). Анализ гипокалорийной коммерческой веганской диеты «Eat to Live-Vegan» показал, что содержание в ней витаминов В₁₂, В₃, D, Е, кальция, селена и цинка не достигает 90% от рекомендуемого суточного потребления, в диете «Fast Metabolism Diet» не достигает рекомендуемого суточного потребления содержание витаминов В₁, D, Е, кальция, магния и калия. Диета для поддержания массы тела «Eat, Drink and Be Healthy» не обеспечивала достаточного количества витамина D, кальция и калия (Engel et al., 2018).

Применение вегетарианской и веганской диет сопровождается возникновением дефицита железа, витамина D, кальция, йода, омега-3 ПНЖК и витамина В₁₂ (Sebastiani et al., 2019; Ясаков и др., 2019). Недостаток витаминов груп-

пы В (В₁, В₂ и В₆ по экскреции с мочой) был выявлен примерно у половины обследованных детей-вегетарианцев 3–15 лет (Вржесинская и др., 2019). Соблюдение длительных религиозных постов также приводит к развитию множественной микронутриентной недостаточности (Гальченко и др., 2020).

При анализе поступления микронутриентов по частоте потребления пищевых продуктов взрослыми с хронической почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин / 1,73 м²) было обнаружено, что лица, находящиеся в верхнем квинтиле потребления фолата, витамина С, В₁₂, Е, D, калия и магния, имели пониженный на 50–60% риск заболевания в течение последующих 3,6 лет, тогда как риск заболевания у лиц в верхнем квинтиле потребления натрия, наоборот, был увеличен на 60% (Farhadnejad et al., 2016).

К группе риска возникновения множественной недостаточности микронутриентов относятся спортсмены, особенно ограничивающие потребление энергии и контролирующие массу тела. При обследовании питания 553 голландских элитных спортсменов по заполненным анкетам оказалось, что лица, не употребляющие витаминно-минеральные комплексы (ВМК), подвержены риску низкого потребления витаминов D, В₁, В₂, В₃, А, С и селена (Wardenaar et al., 2017). Недостаточное потребление минеральных веществ (йода, калия, кальция) и витаминов (особенно D, фолата, С, Е) обнаружено при анализе питания 62 спортсменов-единоборцев (Anyzewska et al., 2018).

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СЕТИ МИКРОНУТРИЕНТОВ В ОРГАНИЗМЕ

Большинство исследований посвящено поиску биологической роли и последствий дефицита какого-либо отдельного микронутриента. Неоправданно меньше внимания уделяется изучению нарушений, вызванных сочетанным дефицитом нескольких эссенциальных микронутриентов, которые реально обнаруживаются у населения.

Микронутриенты (витамины и эссенциальные минеральные вещества) участвуют в многочисленных биохимических путях, выполняют определенные функции в организме, тесно взаимосвязаны между собой, образуя сложные метаболические сети (network) для поддержания гомеостаза, включая все виды обмена веществ, в

том числе окислительно-восстановительный баланс, воспалительные пути, гормональную регуляцию, резульативной функцией которых является поддержание здоровья (Sattigere et al., 2018).

В настоящее время появляются данные об отдельных фрагментах *метаболической сети микронутриентов*. Подобно мозаике, постепенно складывается картина всеобъемлющей сети микронутриентов в организме. Описана селен-центрированная микронутриентная биологическая сеть, включающая важные биохимические процессы, связанные с активностью селена (Sattigere et al., 2018). Не менее важна как в научном, так и в практическом смысле йод-центрированная модель, согласно которой биологические функции йода реализуются не в полной мере не только при недостаточном содержании этого микронутриента в пище, но и при наличии дефицита других микронутриентов (витамины группы В (В₁₂, В₂, ниацин), А, цинк, селен, медь, железо), что обусловлено их участием в метаболизме йода (Громова и др., 2011). Метаболизм йода зависит также от достаточного потребления кальция и магния. Для проявления биологического действия железа необходима адекватная обеспеченность организма другими микронутриентами (марганец, медь, молибден, хром, йод и витамины С, В₂, В₆) (Громова и др., 2010). Обеспеченность марганцем отражается на функции 22 белков, вовлеченных в гомеостаз железа. Медь-зависимый белок гомеостаза железа гестин является ферроксидазой и обеспечивает взаимопревращения двух- и трехвалентного железа.

Согласно положению о метаболической сети витаминов, осуществление всех витамин-зависимых процессов взаимосвязано между собой, поскольку превращение поступившего с пищей любого витамина в свою физиологически или метаболически активную форму происходит при участии ферментов, активность которых, в свою очередь, зависит от обеспеченности другими витаминами и/или минеральными элементами. Положение обобщает давно известную функциональную взаимосвязь витаминов группы В и объясняет причины возникновения вторичных эндогенных, или сопутствующих дефицитов витаминов группы В (Коденцова, Рисник, 2018b), в отношении которых наблюдается своеобразный ренессанс (Kennedy, 2016; Moretti, Peinkhofer, 2019).

Концепция В.Б. Спиричева «D₃ + 12 витаминов» (Спиричев, Шатнюк, 2013) представляет собой не что иное, как витамин D-центрированный фрагмент всеобщей микронутриентной сети, который демонстрирует, что необходимым условием осуществления витамином D своих многочисленных, в том числе и некальциемических (внескелетных) функций (Wacker, Holick, 2013) является полноценная обеспеченность организма всеми витаминами, участвующими в образовании гормонально активной формы витамина D и осу-

ществлении его физиологических функций (Спиричев, 2011; Van Ballegooijen et al., 2017). К ранее известным минеральным веществам (кальций, фосфор, марганец, медь, цинк), необходимым для осуществления витамин D-зависимого остеогенеза, не так давно добавился магний, который нужен для гидроксирования витамина D (гидроксилаза витамина D) (Dai et al., 2018; Reddy, Edwards, 2019), поскольку дефицит магния приводит к снижению концентрации гидроксированных активных метаболитов витамина D.

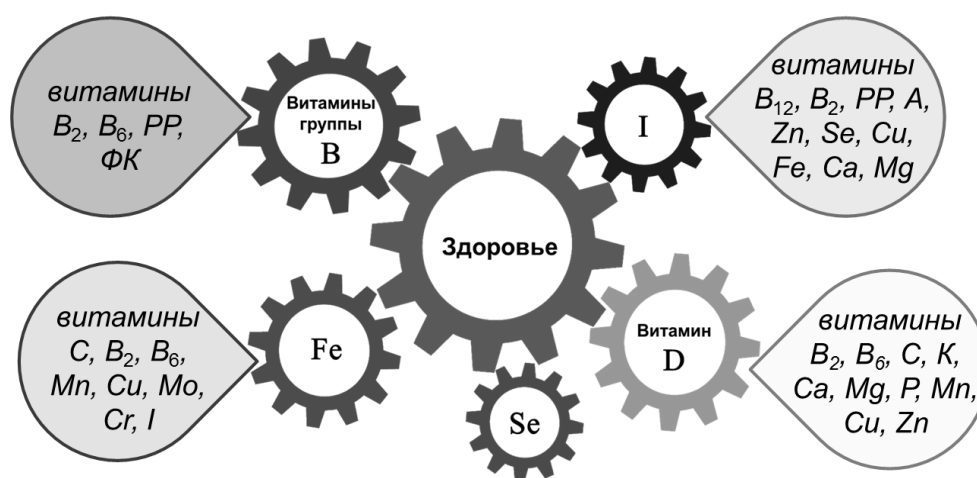


Рисунок. Принципиальная схема метаболической сети микронутриентов с указанием некоторых микронутриент-центрированных фрагментов

На рисунке в общих чертах представлена схема метаболической сети микронутриентов с указанием пяти описанных фрагментов, центрами которых являются витамин D, витамины группы В, селен, цинк и йод. Учитывая обширные и переплетающиеся между собой функциональные взаимодействия витаминов и минеральных элементов, одновременная множественная микронутриентная недостаточность создает «сеть причинности» заболеваний. Напротив, адекватная или оптимальная обеспеченность организма всеми эссенциальными микронутриентами создает соответственно «сеть условий», обеспечивающих предотвращение заболевания за счет полноценного осуществления всех микронутриент-зависимых процессов в организме. В развитии ряда патологических состояний не менее интересна «кофактор-белковая» (cofactor-protein) модель, включающая в себя витамины В₁, В₂, В₃, В₅, В₆ и С, а также цинк, железо, ка-

лий, кальций, марганец, молибден и магний (Scott-Boyer et al., 2016).

Совершенно очевидно, что схема, представленная на рисунке, будет постоянно дополняться и уточняться. Интеграция отдельных биохимических реакций и фрагментов сети микронутриентов в системное представление позволит определить стратегии целевых пищевых вмешательств, направленных на улучшение здоровья и профилактику заболеваний.

ПРОПОРЦИОНАЛЬНОСТЬ В ПОТРЕБЛЕНИИ МИКРОНУТРИЕНТОВ

В последние годы получает развитие и подтверждение концепция соотношений эссенциальных микронутриентов в питании (Kelly et al., 2018). Смысл ее заключается в правильном соотношении микронутриентов, содержащихся в пище и поступающих в организм.

В проспективном исследовании с участием 74 942 китайских женщин в возрасте 40–70 лет и 61 500 мужчин в возрасте 40–74 лет обнаружено, что среди мужчин, у которых соотношение в рационе Ca/Mg превышало 1,7, увеличение потребления Ca и Mg было связано со снижением риска общей смертности и смертности от ишемической болезни сердца. В этой же группе потребление Ca было связано со снижением риска смертности от рака. Среди женщин с соотношением Ca/Mg $\leq 1,7$ потребление магния было связано с повышенным риском общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и колоректального рака (Dai et al., 2013). Авторы этого исследования подчеркивают, что с риском общей смертности, ишемической болезни сердца и, возможно, раком связано значительное модифицирующее влияние соотношения потребления Ca/Mg, но не отдельно потребление Mg или Ca. Позже было установлено, что более высокая физическая активность в значительной степени ассоциируется со снижением риска смертности от рака при соотношении Ca/Mg в диапазоне 1,7–2,6 (Hibler et al., 2020).

ОПТИМАЛЬНЫЕ СООТНОШЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ МИКРОНУТРИЕНТОВ В КРОВИ

Проблемам оптимального питания, обеспечивающего предотвращение или замедление развития многих алиментарно-зависимых заболеваний, в последние годы уделяется вполне оправданное внимание. По мнению некоторых авторов, концептуально «пространство здоровья» можно определить как многомерное пространство, построенное из концентраций всех метаболитов и/или белков, составляющих метаболическую сеть (Sattigere et al., 2018). «Пространство здоровья» возможно визуализировать, сократив его до двух измерений с помощью статистических инструментов, таких как анализ основных компонентов, когда все субъекты располагаются в этом пространстве на основе значений концентрации всех метаболитов по принципу проецирования «нормальных» значений всех биомаркеров в определенной зоне (Sattigere et al., 2018) или даже в трехмерном изображении (Vouwman et al., 2012). Использование таких моделей помогает интерпретировать результаты обследования и эффективность лечения пациентов (Vouwman et al., 2012).

До недавнего времени взаимозависимым и плейотропным воздействием микронутриентов на биологические системы в значительной мере пренебрегали (Scott-Boyer et al., 2016). Текущие рекомендуемые суточные нормы потребления традиционно устанавливали на основе связи дефицита одного микронутриента с проявлением одного наиболее чувствительного эффекта. Примером является рекомендуемое потребление витамина D (400 МЕ) и уровень его гидроксилированной формы в плазме крови, обеспечивающий здоровье костно-мышечной системы, но не достаточный для реализации его внекостных (некальциемических) функций. Согласно последним тенденциям, витамины рассматриваются не только с позиции эссенциальности, но и функциональности (Bischoff-Ferrari, 2012). В этой связи предпринимаются попытки установить уровни разных форм витаминов в крови, необходимых не только для выполнения общеизвестной витаминной функции того или иного витамина, но и ранее неизвестных функций, снижающих риск развития алиментарно-зависимых заболеваний (Gast et al., 2009; Shahidi et al., 2016; Коденцова, 2018). Прежде всего это относится к витамину D. Установлено, что концентрация циркулирующей формы витамина D – 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) – в плазме крови, превышающая 50 нмоль/л (по некоторым данным 75 нмоль/л) обеспечивает оптимальное функционирование зависящих от витамина D биохимических процессов. Такая концентрация не только обеспечивает поддержание нормального состояния костно-мышечной системы, но и способствует снижению риска развития ряда заболеваний, включая кальцификацию сосудов.

По некоторым данным, необходимое для предотвращения отдельных видов рака, ССЗ и других хронических заболеваний потребление токолов должно быть намного выше, чем их рекомендуемое в настоящее время суточное потребление, обеспечивающее выполнение витаминной функции α -токоферола (Gast et al., 2009; Shahidi et al., 2016). Обнаружены эффекты токоферолов на функциональное состояние организма, которые не ограничиваются простым устранением алиментарного недостатка этого витамина (Shahidi et al., 2016). Имеются сведения, что уровень γ -токоферола в плазме крови выступает биомаркером риска развития рака и ССЗ (Mathur et al., 2015).

Интенсивность проявления аллергического воспаления зависит от соотношения в плазме крови α - и γ -токоферолов (McCary et al., 2011; Cook-Mills et al., 2016). Соотношения в плазме крови (в микромолях на миллимоль) α -токоферола и холестерина (α -токоферол/ХС) и γ -токоферола с холестерином (γ -токоферол/ХС) положительно ассоциируются с массой висцерального жира и развитием метаболического синдрома (Waniek et al., 2017). В то же время при чрезмерно высоком потреблении α -токоферол начинает проявлять прооксидатные свойства, смещает равновесие с изоформами токоферолов и другими природными пищевыми антиоксидантами (McCary et al., 2011; Cook-Mills et al., 2016; Waniek et al., 2017).

Высказано предположение о связи сниженного уровня α -токоферола, при наличии дислипидемии, с ранними признаками атеросклероза (Miranda et al., 2018). В литературе имеются указания на то, что снижение в сыворотке крови уровня α -токоферола менее 4,2 мкмоль на 1 ммоль холестерина (ХС) ассоциируется с повышенным риском развития инфаркта миокарда (Cangemi et al., 2013). Этот факт нашел подтверждение в наблюдениях других авторов, обнаруживших, что при коронарной болезни сердца концентрация α -токоферола, соотношенная с ХС и липидами, не превышает соответственно 4,8 и 2,66 мкмоль/ммоль (Feki et al., 2000).

Для предотвращения заболеваний необходимы синхронно оптимизированные в плазме крови концентрации витаминов С, Е, А, каротиноидов (Gey, 1998). Поддержание антиоксидантного статуса требует оптимального соотношения α -токоферола и аскорбиновой кислоты, поскольку восстановление радикалов α -токоферола происходит под действием аскорбиновой кислоты (Ttaber, 2013). Концентрация антиатерогенного ХС ЛПВП положительно коррелирует не только с уровнем β -каротина в сыворотке крови больных ССЗ, но и с содержанием других каротиноидов (α -каротин, криптоксантин) (Бекетова и др., 2007).

Обеспечивающие профилактику ССЗ и онкологических заболеваний уровни витаминов в плазме крови составляют: витамина Е ≥ 30 мкмоль/л при соотношении α -токоферол/ХС $\geq 5,0$ мкмоль/ммоль; витамина С ≥ 50 мкмоль/л при концентрационном соотношении витамин С/витамин Е $> 1,3-1,5$; β -каротина $\geq 0,4$ мкмоль/л

или суммы α - и β -каротинов $\geq 0,5$ мкмоль/л (Gey, 1998; Péter et al., 2016).

Сравнение обеспеченности пациентов с позиций риска прогрессирования осложнений заболеваний с использованием упомянутых соотношенных уровней витаминов-антиоксидантов в плазме крови показало, что группы лиц с изолированным ожирением и ожирением с ССЗ по большинству параметров оказались сопоставимыми между собой. При этом у пациентов с ожирением и СД2 концентрация в сыворотке крови α -токоферола была выше, а аскорбиновой кислоты, наоборот, ниже по сравнению с показателями пациентов других групп (Коденцова и др., 2020b). Среди пациентов с СД2 статистически значимо чаще обнаруживались концентрации витамина С и β -каротина, не достигающие уровня оптимальной обеспеченности, а также имелось неоптимальное соотношение аскорбиновой кислоты и α -токоферола. Сразу по нескольким критериям неоптимальной обеспеченности пациенты с СД2 оказались хуже обеспечены витаминами-антиоксидантами по сравнению с лицами из других групп. На основании этого сделан вывод о том, что пациентам с ожирением и СД2 для оптимизации соотношения витаминов С и Е необходимо увеличить потребление витамина С и β -каротина, что будет способствовать предотвращению повышения гликемии.

Одновременный более высокий, но находящийся в пределах нормальных величин сывороточный уровень и железа, и кальция выступает как протекторный фактор развития рака молочной железы (Krusinska et al., 2019). Для профилактики рака молочной железы у женщин в постменопаузе необходимо поддерживать высокое соотношение Са/Мг в сыворотке крови (Tzoulaki et al., 2012); изменение этого соотношения может привести к возникновению и рецидиву рака молочной железы. По другим данным, повышение соотношения Са/Мг в сыворотке крови мужчин может быть важным фактором в инициации/прогрессировании рака предстательной железы.

Учитывая, что нарушение антиоксидантного баланса является патогенетическим звеном целого ряда заболеваний, можно заключить, что такие исследования открывают новые возможности для «персонализации» разработки специализированных ВМК для пациентов с различными патологиями.

ПЕРЕСМОТР ВЕЛИЧИН РЕКОМЕНДУЕМОГО СУТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ МИКРОНУТРИЕНТОВ

По мере накопления новых данных о роли микронутриентов в поддержании здоровья нормы физиологической потребности подвергаются уточнению. С момента утверждения предыдущих норм прошло более 10 лет, в связи с этим назрела необходимость их пересмотра.

Витамин D. Помимо классической роли витамина D в поддержании скелетно-мышечного здоровья, в последнее десятилетие получены доказательства того, что он оказывает большое количество внекостных (некальцевых) эффектов. Сниженные концентрации в сыворотке крови 25(OH)D ассоциированы с целым рядом внескелетных заболеваний (некоторые виды рака, артериальная гипертензия, возрастное снижение познавательной способности, нарушения функций иммунной и репродуктивной систем и др.). Доказано, что сниженная концентрация в плазме крови 25(OH)D является фактором риска развития многих заболеваний (бронхиальная астма, аллергические заболевания, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение, остеопороз, ССЗ, СД2, туберкулез, нейрокогнитивные расстройства, депрессия, рак простаты, молочной железы, кишечника, нарушения функций иммунной и репродуктивной систем, а также повышение смертности) (Hosseini-nezhad, Holick, 2013; Bouillon et al., 2019). Дефицит витамина D у беременных женщин может привести к нежелательным последствиям (недоношенность, преждевременные роды, развитие гестационного сахарного диабета, рахит, повышенная восприимчивость к инфекциям, бактериальный вагиноз, синдром задержки роста плода, преэклампсия) (Громова и др., 2016). Предотвращение развития этих заболеваний достигается при значительно более высоких концентрациях 25(OH)D в сыворотке крови, чем это необходимо для поддержания нормального состояния костной ткани, регуляции абсорбции и поддержания гомеостаза кальция, и соответственно более высоким потреблении этого витамина (Коденцова и др., 2017).

Анализ рекомендуемых норм потребления (РНП) витамина D в разных странах (Bouillon, 2017) выявил выраженную тенденцию к их повышению. В обновленных менее 10 лет назад рекомендациях медиана РНП для лиц в возрасте старше 65 лет (75 лет) составляет 800 МЕ. В 2016 г.

Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority – EFSA) установило величину РНП для пожилых, беременных и кормящих женщин 600 МЕ в день (European Food Safety Authority (EFSA), 2017).

Действующая в РФ норма физиологической потребности 10 мкг (МР 2.3.1.2432-08) обеспечивает поддержание скелетных функций, однако не позволяет достичь уровня 25(OH)D в крови, достаточного для проявления внескелетных (некальцевых) функций. Поскольку большинство населения России имеет сниженный уровень витамина D в крови, а также учитывая рекомендации EFSA и величины РНП, принятые в США и в странах Европы (Испания, Германия, Австрия, Швейцария), составляющие не менее 15 мкг/сут, в России планируется повышение РНП витамина D для взрослого населения до 15 мкг (600 МЕ) (Коденцова и др., 2017). Повышение статуса витамина D у детского и взрослого населения позволит устранить существующий дефицит этого витамина, поддерживать концентрацию 25(OH)D в крови на оптимальном уровне, не только сохранять нормальное состояние опорно-двигательного аппарата, но и уменьшить риск возникновения ряда хронических заболеваний и в конечном счете смертности.

Витамины группы B. Потребность в тиамине зависит от потребления углеводов и энергии. В странах Северной Европы и Франции рекомендуемое потребление тиамина соотносят с потреблением энергии и белка (Nordic Nutrition Recommendations, 2014; Updating of the PNNS guidelines..., 2016). На статус витамина B₂ влияет физическая активность, поскольку экскреция рибофлавина с мочой уменьшается, а степень активации ФАД-зависимой глутатионредуктазы эритроцитов экзогенно добавленным коферментом увеличивается при возрастании физической активности и расхода энергии. В связи с этим потребность в этом витамине в некоторых странах выражается в расчете на 1 МДж (Nordic Nutrition Recommendations, 2014; Updating of the PNNS guidelines..., 2016).

На основании экспериментальных исследований установлено, что потребность в ниацине зависит от потребления энергии. У субъектов, потребляющих рационы с энергетической ценностью не менее 8,4 МДж/день (2000 ккал/сут), содержащих 1 мг НЭ/МДж (4,4 мг НЭ/1000 ккал) никаких признаков дефицита ниацина не выявлялось. Диеты, обеспечивающие более 1,3 мг

НЭ/МДж (5,5 мг НЭ/1000 ккал), были достаточными для предотвращения истощения и сохранения запасов ниацина в организме, о чем свидетельствует резкое увеличение выделения с мочой метаболитов ниацина при увеличении потребления ниацина. С учетом потребности в энергии при различных уровнях физической активности, потребление выражается в абсолютных величинах и в расчете на 1 МДж (что соответствует 238 ккал) (Nordic Nutrition Recommendations, 2014; Updating of the PNNS guidelines..., 2016; European Food Safety Authority (EFSA), 2017).

В связи с этим, наряду с сохранением норм потребности в витаминах В₁, В₂ и ниацина, выраженных в абсолютных величинах, представляется целесообразным дополнить рекомендации величинами физиологической потребности, соотношенными с потреблением энергии.

Витамины С и А. Учитывая, что потребление женщинами витамина А более 1,5 мг/сут приводит к увеличению риска развития остеопороза, представляется целесообразным уменьшить размер рекомендуемого потребления до 800 мкг/сут, как это принято в США и странах Европы, при одновременном повышении РНП для витамина С до 100 мкг/сут.

Минеральные вещества. Рандомизированные контролируемые испытания и проведенное в Европе наблюдательное когортное исследование

свидетельствуют о том, что потребление взрослыми калия не менее 3500 мг (90 ммоль) в день оказывает благоприятное влияние на артериальное давление. Потребление калия, не достигающее 3500 мг/сут, связано с более высоким риском развития инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний (Tzoulaki et al., 2012; Nordic Nutrition Recommendations, 2014; European Food Safety Authority (EFSA), 2017). В связи с этим РНП калия увеличили до 3500 мг/сут.

На основании соотношения кальция и фосфора в организме 1,4:1 и учитывая, что фосфор усваивается лучше, чем кальций (Nordic Nutrition Recommendations, 2014; European Food Safety Authority (EFSA), 2017), приняли целесообразным снизить РНП фосфора до 700 мг/сут. Адекватное потребление магния необходимо для гидроксирования исходной молекулы витамина D (Dai et al., 2018; Reddy, Edwards, 2019). Поскольку дефицит магния может вызывать гипокальциемию и гипокалиемию, а также с учетом опыта США и Франции, в проекте норм физиологической потребности в энергии и пищевых веществах (2020) предполагается увеличение РНП для магния с 400 мг до 420 мг/сут (Погожева, Коденцова, 2020).

В таблице суммированы предложения по изменению норм физиологической потребности в некоторых витаминах и некоторых макроэлементах для взрослых.

Таблица. Предлагаемые величины норм физиологической потребности для взрослых

Микронутриент	МР 2.3.1.2432-08, 2008 г.	Предлагаемые величины
<i>Витамины</i>		
D	10 мкг (400 МЕ)	15 мкг (600 МЕ)
	15 мкг (600 МЕ) (старше 60 лет)	20 мкг (800 МЕ) (старше 60 лет)
В ₁	1,5 мг	1,5 мг или 0,6 мг/1000 ккал
В ₂	1,8 мг	1,8 мг или 0,75 мг/1000 ккал
Ниацин	20 мг НЭ	20 мг НЭ или 8 мг/1000 ккал
С	90 мг	100 мг
А	900 мкг РЭ	900 мкг РЭ для мужчин 800 мкг РЭ для женщин
<i>Минеральные вещества</i>		
Фосфор	800 мг	700 мг
Калий	2500 мг	3500 мг
Магний	400 мг	420 мг

ПОСЛЕДСТВИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИКРОНУТРИЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Последствия изолированного дефицита отдельных микронутриентов хорошо известны. Важно отметить, что одновременный дефицит нескольких микронутриентов приводит к еще более серьезным нарушениям метаболизма. Исследование последствий экспериментального полигиповитаминоза позволило установить, что одновременный недостаток всех витаминов в рационе растущих крыс приводит к нарушению обмена веществ, сопровождается повышением уровня глюкозы в крови, ухудшением антиоксидантного статуса организма, клеточного иммунитета, нарушением процессов кроветворения, снижает способность к обучению (Вржесинская и др., 2012; Коденцова и др., 2013; Вржесинская и др., 2015). Показано, что при одновременном дефиците в рационе у крыс всех витаминов, кальция, магния и йода происходит перераспределение по органам других минеральных веществ, содержащихся в рационе в адекватном количестве (уменьшение содержания меди, цинка и марганца в мозге и увеличение концентрации марганца, железа, цинка в печени), в плазме крови повышается концентрация глюкозы, мочевины, прямого билирубина, изменяется соотношение γ - и α -токоферолов (Коденцова и др., 2020а).

Сочетанный недостаток микронутриентов у детей дошкольного возраста приводит к замедлению роста, более высокому риску заражения инфекцией и задержке развития, что впоследствии может привести к тому, что ребенок не полностью реализует свой потенциал. Недостаток витамина В₁₂, витамина D, кальция и докозагексаеновой кислоты во время кормления грудью является причиной недостаточного содержания этих микронутриентов в грудном молоке, что может вызвать неврологические нарушения у детей грудного возраста или отразиться на минерализации костей.

У детей с дефицитом витаминов группы В (В₁, В₃, В₆, В₇, В₉) часто наблюдается энцефалопатия, задержка ментального развития, нейропатии (Sechi et al., 2016). Нарушения иммунного статуса отмечаются при недостатке нескольких микронутриентов, проявляющих синергические взаимодействия (витамины А, D, С, Е, В₆, В₁₂, фолат, цинк, железо, медь и селен) (Gombart et al., 2020).

Многие алиментарно-зависимые заболевания (ССЗ, остеопороз, анемия, сахарный диабет и др.) являются мультифакторными, когда сочетание нескольких факторов риска (дефицитов сразу нескольких микронутриентов) повышает риск развития заболевания. Множественная недостаточность витаминов группы В ассоциируется с нарушением менструального цикла, снижением когнитивных функций, развитием депрессии, колоректального рака, рака пищевода, меланомы кожи (Коденцова и др., 2020с).

Таким образом, необходимость коррекции мультимикронутриентной недостаточности у всех групп населения для поддержания здоровья не вызывает сомнения. Для этих целей используют обогащенные пищевые продукты и витаминно-минеральные комплексы.

ОБОГАЩЕННЫЕ ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

Научно обоснованным является мнение, что при обогащении пищевой продукции для коррекции множественного дефицита микронутриентов, характерного для населения нашей страны, необходимо использовать не отдельные витамины, а применять мультимикронутриентное обогащение с полным набором витаминов группы В (Kennedy, 2016), а также недостающих минеральных веществ. При внесении в обогащаемые продукты набора микронутриентов удобнее использовать готовые витаминные, минеральные или витаминно-минеральные смеси (премиксы), изготовленные на основе вещества-носителя в соответствии с ГОСТ Р 58040-2017 «Комплексы витаминно-минеральные. Общие технические условия».

По данным метаанализа, несмотря на разный уровень доказательности, обогащение ВМК основных пищевых продуктов (рисовая и пшеничная мука; молочные продукты, напитки; печень; спреды) по сравнению с плацебо приводит к увеличению концентрации микронутриентов в сыворотке крови, снижению дефицита микронутриентов (железо, витамины А, В₂ и В₆), снижению анемии на 34%, снижению частоты развития зоба на 74% и дефектов нервной трубки на 41% (Keats et al., 2019).

Согласно отечественному законодательству, разрешенное количество обогащающих ингредиентов может составлять от одного до нескольких. В свете вышесказанного совершенно очевидно,

что обогащение одним микронутриентом при наличии множественной недостаточности микронутриентов у населения и существования микронутриентной сети в организме не позволит достигнуть ожидаемого эффекта. Именно поэтому В.Б. Спиричевым была разработана концепция «D + 12 витаминов», которая предполагает обогащение пищевой продукции сразу всеми витаминами (Спиричев, Шатнюк, 2013).

МУЛЬТИМИКРОНУТРИЕНТНЫЕ ДОБАВКИ

Традиционные ВМК представляют собой таблетки или капсулы (multiple micronutrient – MMN). Промежуточное положение между промышленно обогащенными пищевыми продуктами и ВМК занимает обогащение блюд. Этот сравнительно новый способ обогащения готовой пищи дома или в школе для повышения ее пищевой ценности (point-of-use-fortification with micronutrient powders – MNPs) заключается в добавлении сухой порошкообразной смеси витаминов и минеральных веществ, расфасованной в одноразовые порционные пакетики, в блюда. Сравнительные исследования показали, что обе формы обогащения рациона одинаково эффективны для повышения уровня гемоглобина и уменьшения анемий. Несколько метаанализов рандомизированных контролируемых исследований показали снижение на 24% анемии у детей дошкольного и школьного возраста при обогащении пищи содержащими железо ВМК (Tam et al., 2020, Suchdev et al., 2020). Обогащение фруктового пюре или каш для детей 6–15 мес. в домашних условиях порошкообразным ВМК, содержащим 15 микронутриентов (10 витаминов и 5 микроэлементов) в течение 2–3 мес. привело к достоверному улучшению обеспеченности витамином Е (повышение концентрации α -токоферола и снижение доли детей с его недостатком) по сравнению с контрольной группой и сопровождалось уменьшением субклинического воспаления (Lobo et al., 2019). Выбор формы ВМК (таблетки или порошки) является предпочтением исключительно пользователей. Продолжаются поиски новых форм ВМК. В качестве способа доставки витаминов в организм предложена жевательная резинка, содержащая физиологические дозы витаминов. Показано, что жевание в течение 30 мин приводит к высвобождению витаминов в слюну, а затем повышению концен-

трации в плазме крови ретинола, пиридоксина, аскорбиновой кислоты и α -токоферола (Sudfeld, Smith, 2019).

Все исследования эффективности приема ВМК можно разделить на два направления: оценку влияния на витаминно-минеральный статус организма (Wallace et al., 2019) и на функции организма, включая снижение риска заболеваний.

В США при обследовании питания детей старше 9 лет и взрослых было показано, что лица, не принимающие ВМК, имели самый высокий риск дефицита (40%) витаминов по сравнению с принимающими их (14%) (Suchdev et al., 2020). Во всех возрастных группах прием любого ВМК связан со значительно ($p < 0,01$) более высоким потреблением 15-16 из 19 содержащихся в составе ВМК микронутриентов по сравнению с обычным рационом (Blumberg et al., 2017).

Крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования показывают, что ВМК может снизить риск некоторых форм рака и, возможно, ССЗ (Blumberg et al., 2018b).

Для функционирования иммунной системы необходимы витамины А, D, С, Е, В₆ и В₁₂, фолат, цинк, железо, медь и селен. Использование ВМК, содержащих эти микронутриенты, способно снижать риск инфекции (Gombart et al., 2020). Восполнение потребления дефицитных микронутриентов (витамины А, D, С, Е, В₆, В₁₂, фолат, цинк, железо, медь и селен) до рекомендуемых уровней увеличивало устойчивость к инфекции и обеспечивало более быстрое выздоровление пациентов при заражении (Abiri, Vafa, 2020).

Обогащение рациона макро- и микронутриентами во время и после родов, направленное на улучшение состава рациона и коррекцию недостаточного потребления, может предотвратить ухудшение здоровья матери, психические заболевания во время беременности и, как следствие, физические и неврологические нарушения у плода. Пренатальный прием ВМК улучшал показатели развития (коммуникация, моторика и др.) ребенка в возрасте 3 лет по сравнению с приемом железа и фолиевой кислоты (Cheng et al., 2019).

Прием ВМК, содержавшего 12 витаминов и 5 минеральных веществ в дозе примерно 100% от РНП в течение 6 недель приводил к повышению в плазме крови концентрации витаминов В₂, пантотеновой кислоты, пиридоксаль-фосфата (витамин В₆), фолатов и метилфолатов, α -токо-

ферола и снижению γ -токоферола, а также улучшал маркеры липидного обмена (снижался общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности) и сопровождался снижением гликемии по сравнению с исходным уровнем примерно у половины обследованных детей 9–13 лет (Mathias et al., 2018). Эффект витаминизации сохранялся в течение последующих 6 недель. В обследовании, предпринятом дважды с интервалом в 1 год, приняли участие 141 и 138 бразильских детей, сравнительно хорошо обеспеченных витаминами. До приема ВМК частота обнаружения дефицита витаминов А и В₁₂ составляла 2–7,6%, витамина D – 10–14%, α -токоферола – 15–20%. Прием ВМК, содержащего 9 витаминов (А, В₂, В₆, В₁₂, ФК, РР, ПК, С, Е), железо, кальций и лизин, детьми 5–15 лет в течение 9 мес. сопровождался повышением уровня гемоглобина, витаминов А, Е, В₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке крови по сравнению с показателями группы детей, которые не принимали микронутриенты (Kumar, Rajagopalan, 2006).

Использование мультимикронутриентных ВМК по сравнению с добавкой только железа с фолиевой кислотой не только предотвращало анемию у женщин и снижение числа детей с низкой массой тела при рождении, но и уменьшало частоту преждевременных родов и рождения детей с маленьким гестационным возрастом (Oh et al., 2020). Использование женщинами ВМК 3–6 раз в неделю ассоциировалось с более низким риском овуляторного бесплодия (Schaefer, Nock, 2019). По данным метаанализа 15 исследований прием ВМК привел к снижению риска мертворождений на 9% и рождения детей с малым гестационным сроком на 7%, причем многокомпонентные добавки микронутриентов были более эффективными по сравнению с 3–4-компонентными (Haider, Bhutta, 2017). Полученные данные, по мнению авторов обзора, обосновывают целесообразность замены саплементации железом и фолиевой кислотой на ВМК, содержащие железо и фолиевую кислоту, у беременных женщин, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где для женщин репродуктивного возраста характерен множественный дефицит микронутриентов.

Укрепляется научное мнение о том, что ВМК превосходят по своему действию железо и фолиевую кислоту (Sudfeld, Smith, 2019) и являются экономически более выгодными (Kashi et al., 2019). Появляются обоснованные призывы пере-

смотреть рекомендации по саплементации беременных женщин только железом и фолиевой кислотой (Bourassa et al., 2019, Sudfeld, Smith, 2019).

Эффективность ВМК зависит от дозы содержащихся в них витаминов и продолжительности их приема (Коденцова, Рисник, 2018b). Основные принципы выбора эффективных ВМК для различных групп населения (дети, взрослые, беременные и кормящие женщины) сформулированы в предыдущих работах (Коденцова, Вржесинская, 2009; Коденцова и др., 2015а, 2015b, 2015с; Коденцова, Рисник, 2018а, 2018b, 2020с.), однако условия эффективного использования ВМК продолжают детализироваться и конкретизироваться (Коденцова, Рисник, 2020а, 2020b). Сравнение эффективности приема двух специализированных предназначенных для беременных женщин ВМК, содержащих 12 витаминов, различающихся по дозе витамина D, показало, что через 8 недель приема у 70,4% женщин из группы, получавших ВМК с 200 МЕ витамина D₃, и 99% из группы с дозой 800 МЕ витамина D₃ уровень 25(ОН)D достиг ≥ 50 нмоль/л ($p < 0,0001$). Уровень ≥ 75 нмоль/л имели соответственно 15,3 и 66,3% участниц (Pilz et al., 2017). Мгновенного эффекта от приема ВМК также ожидать нельзя. По некоторым данным продолжительность приема должна составлять не менее 6 мес. (Stephen, Avenell, 2006).

Отсутствие витамина В₂ в ВМК, содержащем 7 витаминов, не только не привело к улучшению обеспеченности этим витамином, но и витамином В₆, несмотря на его наличие в составе (Вржесинская и др., 2018). Это показывает, что результат применения ВМК определяется набором микронутриентов, входящих в его состав, а отсутствие даже одного витамина нарушает усвоение других витаминов и превращение их в активные формы.

В то же время еще раз стоит напомнить, что дополнительное потребление витаминов-антиоксидантов в чрезмерно высоких дозах небезопасно, так как может приводить к нежелательным последствиям, что учитывается для установления верхних допустимых и безопасных доз микронутриентов (Tolerable upper intake levels..., 2006). Так, эффект бета-каротина зависит от концентрации кислорода и/или наличия в его микроокружении других окислителей, вследствие чего этот каротиноид может проявлять как антиоксидантные, так и прооксидантные

свойства (Burton, Ingold, 1984). Предполагается, что увеличение смертности при приеме высоких доз витамина Е может быть обусловлено проявлением его прооксидантного действия, смещением равновесия с другими антиоксидантами, их вытеснением (замещением), вмешательством витамина Е в естественные защитные механизмы (апоптоз, окисление эссенциальных липидов) и конкуренцией при абсорбции в желудочно-кишечном тракте с другими пищевыми веществами (Коденцова и др., 2018).

В ходе экспертизы по методу Дельфи с привлечением 14 международных экспертов в области науки о питании и здравоохранения был достигнут консенсус относительно использования ВМК (Blumberg et al., 2018a). Основные выводы сводятся к следующим положениям.

Существуют специфические биологические процессы и последствия для здоровья, связанные с недостаточным или неадекватным потреблением микронутриентов. Адекватное потребление необходимо для нормального биологического функционирования, хорошего здоровья; в некоторых случаях потребление микронутриентов может обеспечить дополнительную пользу для здоровья. Витаминно-минеральные комплексы могут значительно улучшить потребление микронутриентов, особенно в определенных популяциях, для которых характерно их недостаточное потребление. Состав ВМК может быть индивидуализирован в соответствии с возрастом, полом, жизненным циклом и/или другими выбранными характеристиками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многокомпонентные ВМК могут быть эффективным способом устранения множественного дефицита микронутриентов в рационе питания и снижения риска различных заболеваний. Поскольку необходимо в конечном итоге не просто улучшить микронутриентный статус, а достичь оптимального соотношения витаминов и минеральных веществ в плазме крови, обеспечивающего профилактическое действие, для научного обоснования состава ВМК и их рационального применения требуется детальное изучение особенностей обмена микронутриентов в организме при разных патологиях и физиологических состояниях организма. Прежде всего, это касается

компонентного состава, доз, форм микронутриентов и сроков применения ВМК.

На начальном этапе целесообразна разработка ВМК, которые содержали бы все необходимые компоненты, обладающие высокой биодоступностью и удовлетворяющие суточные потребности в витаминах и микроэлементах у пациентов в зависимости от вида патологии и/или перенесенной операции. Представляется также целесообразным проведение исследований по изучению усвоения микронутриентов из ВМК, влияния на улучшение микронутриентного статуса и клиническую картину заболевания, несмотря на то, что в настоящее время для государственной регистрации биологически активной добавки проведение клинических испытаний не требуется, а она может содержать от одного до нескольких (двух-трех) микронутриентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019. Т. 15. № 2. С. 73–82. (Alferova V.I., Mustafina S.V., Rymar O.D. [Iodine status of the population in Russia and the world: what do we have for 2019?] Clinical and experimental thyroidology. 2019, 15(2):73–82 (in Russ.)). doi: 10.14341/ket10353

Бекетова Н.А., Дербенева С.А., Спиричев В.Б., Переверзева О.Г., Кошелева О.В., Мальцев Г.Ю., Васильев А.В., Погожева А.В. Обеспеченность антиоксидантами и показатели липидного спектра крови пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Вопросы питания. 2007. Т. 76. № 3. С. 11–18. (Beketova N.A., Derbeneva S.A., Spirichev V.B., Pereverzeva O.G., Kosheleva O.V., Mal'tsev G., Pogozheva A.V. [Antioxidant level and lipid metabolism in patients with cardiovascular disease]. Voprosy Pitaniya [Problems of Nutrition]. 2007, 76(3):11–18 (in Russ.)).

Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Юнацкая Т.А., Сохошко И.А. Оценка витаминной обеспеченности населения крупного административно-хозяйственного центра Западной Сибири. Гигиена и санитария. 2017. Т. 96. № 3. С. 277–280. (Vilms E.A., Turchaninov D.V., Yunatskaya T.A., Sokhoshko I.A. [Assessment of vitamin provision of the population of the large administrative and economic center of the Western Siberia]. Hygiene and sanitation. 2017, 96(3):277–280 (in Russ.)).

Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Переверзева О.Г., Кошелева О.В. Экспериментальная модель алиментарного полигиповитаминоза разной степени глубины у крыс. Вопросы питания. 2012. Т. 81. № 2. С. 51–56. (Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Pereverzeva O.G., Kosheleva O.V. [The experimental model of alimentary polyhypovitaminosis of different degree in rats]. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2012, 81(2):51–56 (in Russ.)).

Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Переверзева О.Г., Кошелева О.В., Сидорова Ю.С., Зорин С.Н., Мазо В.К. Влияние полигиповитаминоза на проявление

ние безусловного рефлекса и обучаемость у растущих крыс. Вопросы питания. 2015. Т. 84. № 1. С. 31–37. (Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Pereverzeva O.G., Kosheleva O.V., Sidorova Yu.S., Zorin S.N., Mazo V.K. [Influence of combined vitamin deficiency on unconditioned reflexes and learning in growing rats]. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015, 84(1):31–37 (in Russ.)).

Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Леоненко С.Н., Макарова С.Г., Ясаков Д.С., Ерешко О.А., Чумбадзе Т.Р. Влияние приема комплекса, содержащего 7 витаминов, на обеспеченность витаминами детей. Вопросы практической педиатрии. 2018. Т. 13. № 5. С. 45–51. (Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Leonenko S.N., Makarova S.G., Yasakov D.S., Ereshko O.A., Chumbadze T.R. [Effect of intake of a complex containing 7 vitamins on the vitamin status of children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii [Clinical Practice in Pediatrics]* 2018, 13(5):45–51 (in Russ.)). doi: 10.20953/1817-7646-2018-5-45-51

Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Ясаков Д.С., Леоненко С.Н., Макарова С.Г. Обоснование необходимости приема витаминно-минеральных комплексов детьми-вегетарианцами. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64. № 1. С. 81–87. (Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Yasakov D.S., Leonenko S.N., Makarova S.G. [Rationale for intake of vitamin-mineral complexes by children vegetarians]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2019, 64(1):81–87 (in Russ.)). doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-81-87

Гальченко А.В., Вржесинская О.А., Кошелева О.В., Бекетова Н.А., Леоненко С.Н., Коденцова В.М., Гаппарова К.М. Витаминная обеспеченность лиц, соблюдавших православный Великий пост. Профилактическая медицина. 2020. Т. 23. № 1. С. 107–114. (Galchenko A.V., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Beketova N.A., Leonenko S.N., Kodentsova V.M., Gapparova K.M. [Vitamin sufficiency in persons after observance of Orthodox Great Lent]. *Profilakticheskaya meditsina [Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health]*. 2020, 23(1):107–114 (in Russ.)). doi: 10.17116/profmed202023011107

Громова О.А., Торшин И.Ю., Джиджихия Л.К., Гоголева И.В. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия. Гинекология. 2016. Т. 18. № 3. С. 34–39. (Gromova O.A., Torshin I.Yu., Dzhidzhikhia L.K., Gogoleva I.V. [Roles of vitamin D in the prevention and treatment of female infertility]. *Gynecology*. 2016, 18(3):34–39 (in Russ.)).

Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных. РМЖ. Мать и дитя. 2011. Т. 19. № 1. С. 51–58. (Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kosheleva N.G. [Molecular synergists of iodine: new approaches to effective prevention and treatment of iodine-deficiency diseases in pregnant women]. *RMJ. Mat' i ditya*. 2011, 19(1):51–58 (in Russ.)).

Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2010. № 1. С. 1–9. (Gromova O.A., Torshin I.Yu., Khadzhidis A.K. [Analysis of the molecular mechanisms of the effect of iron (II), copper, manganese in the pathogenesis of iron deficiency anemia]. *Klinicheskaya farmakologiya i farmaekonomika*. 2010, (1):1–9 (in Russ.)).

Желтикова Т.М., Денисов Д.Г., Мокроносова М.А. Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D

(25(OH)D) в России. Русский медицинский журнал. 2019. № 12. С. 51–56. (Zheltikova T.M., Denisov D.G., Mokronosova M.A. [Gender and age-related features of vitamin D status (25 (OH) D) in Russia]. *Russian medical journal*. 2019, (12):51–56 (in Russ.)).

Коденцова В.М. Современные тенденции в витаминологии. Вопросы питания. 2018. Т. 87. № 5 (Приложение). С. 59–60. (Kodentsova V.M. [Modern trends in vitaminology]. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018, 87(5, Suppl.):59–60 (in Russ.)). doi: 10.24411/0042-8833-2018-10145

Коденцова В.М., Бессонов В.В., Саркисян В.А., Рисник Д.В., Багрянцева О.В., Кочеткова А.А. Витаминные и антиоксидантные свойства токоферолов. Вопросы диетологии. 2018. Т. 8. № 3. С. 23–32. (Kodentsova V.M., Bessonov V.V., Sarkisyan V.A., Risnik D.V., Bagryantseva O.V., Kochetkova A.A. [The vitamin and antioxidant properties of tocopherols]. *Voprosy dietologii [Nutrition]*. 2018, 8(3):23–32 (in Russ.)). doi: 10.20953/2224-5448-2018-3-23-32

Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: соотношение дозы – эффект. Вопросы детской диетологии. 2009. Т. 7. № 5. С. 6–14. (Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. [Vitamin and mineral complexes in children's nutrition: dose – effect ratio]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2009, 7(5):6–14 (in Russ.)).

Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Обеспеченность детей водорастворимыми витаминами (2015–2018 гг.). Вопросы практической педиатрии. 2019. Т. 14. № 2. С. 7–14. (Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. [Sufficiency of children with water-soluble vitamins (2015–2018)]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii [Clinical Practice in Pediatrics]*. 2019, 14(2):7–14 (in Russ.)). doi: 10.20953/1817-7646-2019-2-7-14

Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Шевякова Л.В., Сото С.Х., Сокольников А.А., Леоненко С.Н. Влияние множественной микронутриентной недостаточности на витаминный и минеральный статус крыс. Микроэлементы в медицине. 2020а. Т. 21. № 1. С. 5–13. (Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Shevyakova L.V., Soto S.J., Sokolnikov A.A., Leonenko S.N. [Influence of multiple micronutrient insufficiency on vitamin and mineral status of rats]. *Trace elements in medicine*. 2020, 21(1):5–13 (in Russ.)). doi: 10.19112/2413-6174-2020-21-1-5-13

Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Сото С.Х., Карагодина З.В., Бессонов В.В. Микроэлементный и антиоксидантный статус крыс при полигиповитаминозе. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. № 2. С. 064–068. (Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Soto S.Kh., Karagodina Z.V., Bessonov V.V. [Trace element and antioxidant status of rats with polyhypovitaminosis]. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2013, (2):064–068 (in Russ.)).

Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Кошелева О.В., Бекетова Н.А., Шарафетдинов Х.Х. Оценка обеспеченности витаминами-антиоксидантами пациентов с ожирением с позиций риска развития сопутствующих заболеваний. Ожирение и метаболизм. 2020b. Т. 17. № 1. С. 22–32. (Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Beketova N.A., Sharafetdinov K.K. [Antioxidant vitamin status of obese patients in terms of the risk of comorbidities]. *Obesity and metabolism*. 2020, 17(1):22–32 (in Russ.)). doi: 10.14341/omet10144

Коденцова В.М., Гмошинская М.В., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз. Репродук-

тивное здоровье детей и подростков. 2015а. № 3. С. 73–96. (Kodentsova V.M., Gmoshinskaya M.V., Vrzhesinskaya O.A. [Vitamin-mineral supplements for pregnant and lactating women: justification of composition and doses]. *Pediatric and adolescence reproductive health*. 2015, (3):73–96 (in Russ.)).

Коденцова В.М., Громова О.А., Макарова С.Г. Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов. *Педиатрическая фармакология*. 2015b. Т. 12. № 5. С. 537–542. (Kodentsova V.M., Gromova O.A., Makarova S.G. [Micronutrients in Children's Diets and Use of Vitamin/Mineral Complexes]. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric pharmacology]*. 2015, 12(5):537–542. (in Russ.)). doi: 10.15690/pf.v12i5.1455

Коденцова В.М., Леоненко С.Н., Рисник Д.В. Витамины группы В в профилактике заболеваний. *Вопросы диетологии*. 2020с. Т. 10. № 2. С. 23–34. (Kodentsova V.M., Leonenko S.N., Risnik D.V. [B-complex vitamins in prevention of diseases]. *Voprosy dietologii [Nutrition]*. 2020, 10(2):23–34 (in Russ.)). doi: 10.20953/2224-5448-2020-2-23-34

Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017. Т. 86. № 2. С. 47–62. (Kodentsova V.M., Mendel' O.I., Khotimchenko S.A., Baturin A.K., Nikitiuk D.B., Tutelyan V.A. [Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem]. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017, 86(2):47–62 (in Russ.)). doi: 10.24411/0042-8833-2017-00067

Коденцова В.М., Погожева А.В., Громова О.А., Ших Е.В. Витаминно-минеральные комплексы в питании взрослого населения. *Вопросы питания*. 2015с. Т. 84. №6. С. 24–33. (Kodentsova V.M., Pogozheva A.V., Gromova O.A., Shikh E.V. [Vitamin-mineral supplements in nutrition of adults]. *Voprosy pitaniia [Problems of nutrition]*. 2015, 84(6):24–33 (in Russ.)).

Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витамин D: медицинские и социально-экономические аспекты. *Вопросы диетологии*. 2017. Т. 7. № 2. С. 33–40. (Kodentsova V.M., Risnik D.V. [Vitamin D: medical and socio-economic aspects]. *Voprosy dietologii [Nutrition]*. 2017, 7(2):33–40 (in Russ.)). doi: 10.20953/2224-5448-2017-2-33-40

Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы для детей в период активной социальной адаптации. *Медицинский совет*. 2018а. № 2. С. 52–57. (Kodentsova V.M., Risnik D.V. [Vitamin and mineral complexes for children during the period of active social adaptation]. *Meditsinskiy sovet*. 2018а, (2):52–57 (in Russ.)).

Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы для коррекции множественного микронутриентного дефицита. *Медицинский Совет*. 2020с. № 11. С. 192–200. (Kodentsova V.M., Risnik D.V. [Vitamin-mineral supplements for correction of multiple micronutrient deficiency]. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2020с, (11):192–200 (in Russ.)). doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-192-200

Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы. Рациональное применение в терапии. *Вестник терапевта*. 2018b. Т. 33. № 9. (Kodentsova V.M., Risnik D.V. [Vitamin and mineral supplements. Rational use in therapy]. *Vestnik terapevta [Bulletin of the therapist]*. 2018, 33(9) (in Russ.)). URL: <http://rusmg.ru/images/2018/vt-9.htm>

Коденцова В.М., Рисник Д.В. Обеспеченность детей витамином D. Сравнительный анализ способов коррекции. *Лечащий врач*. 2020а. № 2. С. 35–43. (Kodentsova V.M., Risnik D.V. [Vitamin D supply of children. Comparative analysis of correction methods]. *Lechashchiy vrach*. 2020а, (2):35–43 (in Russ.)).

Коденцова В.М., Рисник Д.В. Способы коррекции недостаточности витамина D у населения. *РМЖ. Эндокринология*. 2020b. № 1. С. 29–34. (Kodentsova V.M., Risnik D.V. [Ways to correct vitamin D deficiency in population]. *RMJ. Endokrinologiya*. 2020, (1):29–34 (in Russ.)).

Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Войтенкова О.В., Степина Т.Г. Особенности нутритивного статуса у детей в зависимости от уровня сывороточного цинка. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2018. № 1. С. 141–144. (Legonkova T.I., Shtykova O.N., Voitenkova O.V., Stepina T.G. [Features of nutritional status in children, depending on the level of serum zinc]. *Pediatriya. Consilium Medicum Magazine Supplement*. 2018, (1):141–144 (in Russ.)). doi: 10.26442/2413-8460_2018.1.141-144

Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Белинская А.Н., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Федотова Л.Е., Рудаков К.В., Громова О.А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинко-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014. Т. 13. № 2. С. 5–15. (Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., Kalacheva A.G., Hababpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Yudina N.V., Egorova E.Yu., Belinskaya A.N., Grishina T.R., Gromov A.N., Fedotova L.E., Rudakov K.V., Gromova O.A. [Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014, 13(2):5–15 (in Russ.)).

Лир Д.Н., Перевалов А.Я. Анализ фактического домашнего питания проживающих в городе детей дошкольного и школьного возраста. *Вопросы питания*. 2019. Т. 88. № 3. С. 69–77. (Lir D.N., Perevalov A.Ya. [Analysis of actual home nutrition of urban children of pre-school and school age]. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019, 88(3):69–77 (in Russ.)). doi: 10.24411/0042-8833-2019-10031

Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Кешабянц Э.Э., Фатьянова Л.Н., Семенова Я.А., Базарова Л.Б., Устинова Ю.В. Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет. *Вопросы питания*. 2017. Т. 86. № 4. С. 50–60. (Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E., Fatyanova L.N., Semenova Y.A., Bazarova L.B., Ustinova Yu.V. [Dietary intake analysis of Russian children 3-19 years old]. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017, 86(4):50–60 (in Russ.)). doi: 10.24411/0042-8833-2017-00059

Погожева А.В., Коденцова В.М. О рекомендуемом потреблении и обеспеченности населения калием и магнием. *РМЖ*. 2020. № 3. С. 8–12. (Pogozheva A.V., Kodentsova V.M. [About recommended consumption and provision of population with potassium and magnesium]. *RMJ*. 2020, (3):8–12 (in Russ.)).

Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2011. Т. 90. № 6. С. 113–119. (Spirichev V.B. [On the biological effects of vitamin D]. *Pediatriya*. 2011, 90(6):113–119 (in Russ.)).

Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Научная концепция «D3 + 12 витаминов» – эффективный путь обогащения пищевых продуктов. *Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки*. 2013.

№ 1. С. 24–28. (Spirichev V.B., Shatnyuk L.N. [The scientific concept of «D3 + 12 vitamins» is an effective way of enriching food products]. *Food ingredients. Raw materials and additives*. 2013, (1):24–28 (in Russ.)).

Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Коденцова В.М. Пищевой статус и здоровье вегетарианцев: что известно из научных исследований последних лет? *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019. Т. 98. №4. С. 221–228. (Yasakov D.S., Makarova S.G., Kodentsova V.M. [Nutritional status and health of vegetarians: what is known from recent scientific research?] *Pediatrija*. 2019, 98(4):221-228 (in Russ.)). doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-221-228

Abiri B., Vafa M. Micronutrients that Affect Immunosenescence. *Adv Exp Med Biol*. 2020, 1260:13-31. doi: 10.1007/978-3-030-42667-5_2

Ahmed S., Bourassa M.W., Osendarp S.J.M., Adu-Afarwuah S., Ajello C., Bergeron G., Black R., Christian P., Cousens S., de Pee S., Dewey K.G., Arifeen S.E., Engle-Stone R., Fleet A., Gernand A.D., Hodinott J., Klemm R., Kraemer K., Kupka R., McLean E., Moore S.E., Neufeld L.M., Persson L-A., Rasmussen K.M., Shankar A.H., Smith E., Sudfeld C.R., Udomkesmalee E., Vosti S.A. Antenatal multiple micronutrient supplementation: call to action for change in recommendation. *Ann N Y Acad Sci*. 2019. URL: <http://ugspace.ug.edu.gh/handle/123456789/35422>. doi: 10.1111/nyas.14271

Anyzewska A., Dzierzanowski I., Woźniak A., Leonkiewicz M., Wawrzyniak A. Rapid weight loss and dietary inadequacies among martial arts practitioners from Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2018, 15(11):2476. doi: 10.3390/ijerph15112476

Bailey R.L., Pac S.G., Fulgoni V.L. III, Reidy K.C., Catalano P.M. Estimation of total usual dietary intakes of pregnant women in the United States. *JAMA Netw Open*. 2019, 2(6):e195967. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.5967

Bird J.K., Murphy R.A., Ciappio E.D., McBurney M. Risk of deficiency in multiple concurrent micronutrients in children and adults in the United States. *Nutrients*. 2017, 9(7):E655. doi: 10.3390/nu9070655

Bischoff-Ferrari H. Vitamin D – from essentiality to functionality. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012, 82(5):321–326. doi: 10.1024/0300-9831/a000126

Blumberg J.B., Bailey R.L., Sesso H.D., Ulrich C.M. The Evolving Role of Multivitamin/multimineral supplement use among adults in the age of personalized nutrition *Nutrients*. 2018b, 10(2):248. doi: 10.3390/nu10020248

Blumberg J.B., Cena H., Barr S.I., Biesalski H.K., Dagach R.U., Delaney B., Frei B., Moreno González MI, Hwalla N, Lategan-Potgieter R, McNulty H., van der Pols JC, Winichagoon P, Li D. The use of multivitamin/multimineral supplements: a modified delphi consensus panel report. *Clinical therapeutics*. 2018a, 40(4):640-657. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.02.014

Blumberg J.B., Frei B., Fulgoni V.L., Weaver C.M., Zeisel S.H. Contribution of dietary supplements to nutritional adequacy in various adult age groups. *Nutrients*. 2017, 9(12):1325. doi: 10.3390/nu9121325

Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017, (13):466–479. doi: 10.1038/nrendo.2017.31

Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B., Bilezikian J. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocrine reviews*. 2019, 40(4):1109–1151. doi: 10.1210/er.2018-00126

Bouwman J., Vogels J.T., Wopereis S., Rubingh C.M., Bijlsma S., van Ommen B. Visualization and identification of health space, based on personalized molecular phenotype and treatment response to relevant underlying biological processes. *BMC Med. Genomics*. 2012, 5(1):1. doi: 10.1186/1755-8794-5-1

Burton G.W., Ingold K.U. Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science*. 1984, 224:569-573.

Cangemi R., Pignatelli P., Carnevale R., Corazza G.R., Pastori D., Farcomeni A., Basili S., Davi G., Ferro D., Hiatt W.R., Licata G., Lip G.Y.H., Loffredo L., Mannucci P.M., Vestri A., Violi F., ARA PACIS study group. Cholesterol-adjusted vitamin E serum levels are associated with cardiovascular events in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol*. 2013, 168(4):3241–3247. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.142

Cheng G., Sha T., Gao X., Wu X., Tian Q., Yang F., Yan Y. Effects of maternal prenatal multi-micronutrient supplementation on growth and development until 3 years of age. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2019, 16(15):2744. doi: 10.3390/ijerph16152744

Cook-Mills J., Gebretsadik T., Abdala-Valencia H., Green J., Larkin E.K., Dupont W.D., Shu X.O., Gross M., Bai C., Gao Y-T., Hartman T.J., Rosas-Salazar C., Hartman T. J. Interaction of vitamin E isoforms on asthma and allergic airway disease. *Thorax*. 2016, 71(10):954–956. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-20849

Dai Q., Shu X.O., Deng X., Xiang Y.B., Li H., Yang G., Shrubsole M.J., Ji B., Cai H., Chow W.H., Gao Y-T, Zheng W. Modifying effect of calcium/magnesium intake ratio and mortality: A population-based cohort study. *BMJ Open*. 2013, 3(2):e002111. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002111

Dai Q., Zhu X., Manson J.E., Song Y., Li X., Franke A.A., Costello R.B., Rosanoff A., Nian H., Fan L., Murff H., Ness R.M., Seidner D.L., Yu C., Shrubsole M.J. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr*. 2018, 108(6):1249-1258. doi: 10.1093/ajcn/nqy27

Engel G.M., Kern J.H., Brenna J.T., Mitmesser S.H. Micronutrient gaps in three commercial weight-loss diet plans. *Nutrients*, 2018, 10(1):108. doi: 10.3390/nu10010108

European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for nutrients Summary report. EFSA Supporting Publications. 2017, 14(12):e15121E. doi:10.2903/sp.efsa.2017.e15121

Farhadnejad H., Asghari G., Mirmiran P., Yuzbashian E., Azizi F. Micronutrient intakes and incidence of chronic kidney disease in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutrients*. 2016, 8(4):217. doi: 10.3390/nu8040217

Feki M., Souissi M., Mokhtar E., Hsairi M., Kaabachi N., Antebi H., Alcindor L.G., Mechmeche R., Mebazaa A. Vitamin E and Coronary Heart Disease in Tunisians. *Clin. Chem*. 2000, 46(9):1401–1405. doi: 10.1093/clinchem/46.9.1401

Gast G.C.M., de Roos N.M., Sluijs I., Bots M.L., Beulens J.W., Geleijnse J.M., Witteman J.C., Grobbee D.E., Peeters P.H.M., van der Schouw Y.T. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2009, 19(7):504–510. doi: 10.1016/j.numecd.2008

- Gey K.F. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. *Biofactors*. 1998, 7(1,2):143–174.
- Gombart A.F., Pierre A., Maggini S.A. Review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020, 12(1):E236. doi: 10.3390/nu12010236
- Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017, (4):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub5
- Hibler E.A., Zhu X., Shrubsole M.J., Hou L., Dai Q. Physical activity, dietary calcium to magnesium intake and mortality in the National Health and Examination Survey 1999–2006 cohort. *Int J Cancer*. 2020, 146(11):2979–2986. doi: 10.1002/ijc.32634
- Hosseini-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013, 88(7):720–755.
- Houghton L.A., Trilok-Kumar G., McIntosh D., Haszard J.J., Harper M.J., Reid M., Erhardt J., Bailey K., Gibson R.S. Multiple micronutrient status and predictors of anemia in young children aged 12–23 months living in New Delhi, India. *PloS one*. 2019, 14(2):e0209564. doi: 10.1371/journal.pone.0209564
- Kashi B., M Godin C., Kurzawa Z.A., Verney A.M., Busch-Hallen J.F., De-Regil L.M. Multiple Micronutrient Supplements Are More Cost-effective Than Iron and Folic Acid: Modeling Results from 3 High-Burden Asian Countries. *J Nutr*. 2019, 149(7):1222–1229. doi: 10.1093/jn/nxz052
- Keats E.C., Neufeld L.M., Garrett G.S., Mbuya M.N., Bhutta Z.A. Improved micronutrient status and health outcomes in low-and middle-income countries following large-scale fortification: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr*. 2019, 109(6):1696–1708. doi: 10.1093/ajcn/nqz023
- Kelly O.J., Gilman J.C., Ilich J.Z. Utilizing dietary micronutrient ratios in nutritional research may be more informative than focusing on single nutrients. *Nutrients*. 2018, 10(1):107. doi: 10.3390/nu10010107
- Kennedy D.O. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients*. 2016, 8(2):68. doi: 10.3390/nu8020068
- Krusinska B., Wadolowska L., Biernacki M., Slowinska M.A., Drozdowski M. Serum ‘Vitamin-Mineral’ Profiles: Associations with Postmenopausal Breast Cancer Risk Including Dietary Patterns and Supplementation. A Case-Control Study. *Nutrients*. 2019, 11(9):E2244. doi: 10.3390/nu11092244
- Kumar M.V., Rajagopalan S. Impact of a multiple-micronutrient food supplement on the nutritional status of schoolchildren. *Food Nutr Bull*. 2006, 27(3):203–210
- Lander R.L., Enkhjargal T., Batjargal J., Bailey K.B., Diouf S., Green T.J., Skeaff C.M., Gibson R.S. Multiple micronutrient deficiencies persist during early childhood in Mongolia. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2008, 17(3):429–440.
- Lobo L.M.C., M Schincaglia R., Peixoto G., do Rosário M., Hadler C.M., Claret M. Multiple Micronutrient Powder Reduces Vitamin E Deficiency in Brazilian Children: A Pragmatic, Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2019, 11(11):E2730. doi: 10.3390/nu11112730
- Mathias M.G., Coelho-Landell C.D. A., Scott-Boyer M.P., Lacroix S., Morine M.J., Salomão R.G., Toffano R.B.D., do Vale Almada M.O.R., Camarheiro J.M., Hillesheim E., de Barros T.T., Camelo-Junior J.S., Giménez E.C., Redeuil K., Goyon A., Bertschy E., Lévêques A., Oberson J-M., Giménez C., Carayol J., Kussmann M., Descombes P., Métairon S., Draper C.F., Conus N., Mottaz S.C., Corsini G.Z., Myoshi S.K.B., Muniz M.M., Hernandez L.C., Venâncio V.P., Antunes L.M.J., et al. Clinical and vitamin response to a short-term multi-micronutrient intervention in Brazilian children and teens: From population data to interindividual responses. *Mol Nutr Food Res*. 2018, 62(6):1700613. doi: 10.1002/mnfr.201700613
- Mathur P., Ding Z., Saldeen T., Mehta J.L. Tocopherols in the prevention and treatment of atherosclerosis and related cardiovascular disease. *Clinical cardiology*. 2015, 38(9):570–576. doi: 10.1002/clc.22422
- McCary C.A., Abdala-Valencia H., Berdnikovs S., Cook-Mills J.M. Supplemental and highly-elevated tocopherol doses differentially regulate allergic inflammation: reversibility of α -tocopherol and γ -tocopherol's effects. *J Immunol*. 2011, 186(6):3674–3685.
- Miranda C.T.D.O.F., Duarte V.H.R., Cruz M.S.D.M., Duarte M.K.R.N., de Araújo J.N.G., Santos A.M.Q.S.D., Oliveira J.M., Oliveira Paiva M.S.M., Rezende A.A., Hirata M.H., Hirata R.D.C., Silva Ribeiro K.D., Luchessi A.D., Silbiger V.N. Association of Serum Alpha-Tocopherol and Retinol with the Extent of Coronary Lesions in Coronary Artery Disease. *Journal of nutrition and metabolism*. 2018, 2018:6104169. doi: 10.1155/2018/6104169
- Moretti R., Peinkhofer C. B Vitamins and Fatty Acids: What do they share with small vessel disease-related dementia? *International journal of molecular sciences*. 2019, 20(22):5797. doi: 10.3390/ijms20225797
- Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Nordic Council of Ministers 2014. Copenhagen: Narayana Press, 2014. 629 p. URL: <http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf>, doi: 10.6027/Nord2014-002
- Oh C., Keats E.C., Bhutta Z.A. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020, 12(2):E491. doi: 10.3390/nu12020491
- Péter S., Friedel A., Roos F.F., Wyss A., Eggersdorfer M., Hoffmann K., Weber P. Systematic Review of Global Alpha-Tocopherol Status as Assessed by Nutritional Intake Levels and Blood Serum Concentrations. *Int. J. Vitam. Nutr. Res*. 2015, 85(5-6):261–281. doi: 10.1024/0300-9831/a000281
- Pilz S., Hahn A., Schön C., Wilhelm M., Obeid R. Effect of two different multimicronutrient supplements on vitamin D status in women of childbearing age: a randomized trial. *Nutrients*. 2017, 9(1):30. doi: 10.3390/nu9010030
- Reddy P., Edwards L.R. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am J Ther*. 2019, 26(1):e124–e132. doi: 10.1097/MJT.0000000000000538
- Sattigere V.D., Ramesh Kumar P., Prakash V. Science-based regulatory approach for safe nutraceuticals. *J Sci Food Agric*. 2018. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jsfa.9381>, doi: 10.1002/jsfa.9381
- Schaefer E., Nock D. The Impact of Preconceptional Multiple-Micronutrient Supplementation on Female Fertility. *Clin Med Insights Womens Health*. 2019, 12:1179562X19843868. doi: 10.1177/1179562X19843868
- Scott-Boyer M.P., Lacroix S., Morine M.J., Morine M.J., Kaput J., Priami C. A network analysis of cofactor-protein interactions for analyzing associations between human nutrition and diseases. *Sci Rep*. 2016, 6:19633. doi: 10.1038/srep19633

Sebastiani G., Herranz Barbero A., Borrás-Novell C., Alsina Casanova M., Aldecoa-Bilbao V., Andreu-Fernández V., Tutusaus M.P., Martínez S.F., Gómez Roig M.D., García-Algar O. The effects of vegetarian and vegan diet during pregnancy on the health of mothers and offspring. *Nutrients*. 2019, 11(3):557. doi: 10.3390/nu11030557

Sechi G., Sechi E., Fois C., Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutrition reviews*. 2016, 74(5):281–300. doi: 10.1093/nutrit/nuv107

Shahidi F., Costa de Camargo A. Tocopherols and tocotrienols in common and emerging dietary sources: occurrence, applications, and health benefits. *Int J Mol Sci*. 2016, 17(10):1745. doi: 10.3390/ijms17101745

Stephen A.I., Avenell A. A systematic review of multi-vitamin and multimineral supplementation for infection. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2006, 19(3):179–190. doi: 10.1111/j.1365-277X.2006.00694.x

Suchdev P.S., Jefferds M.E. D., Ota E., da Silva Lopes K., De-Regil L.M. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2020, (2):CD008959. doi: 10.1002/14651858

Sudfeld C.R., Smith E.R. New evidence should inform WHO guidelines on multiple micronutrient supplementation in pregnancy. *J. Nutr*. 2019, 149(3):359–361. doi: 10.1093/jn/nxy279

Tam E., Keats E.C., Rind F., Das J.K. Micronutrient supplementation and fortification interventions on health and development outcomes among children under-five in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020, 12(2):289. doi: 10.3390/nu12020289

Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. European Food Safety Authority, 2006. 482 p. URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/-docs/ndatolerableuil.pdf>

Traber M.G. Mechanisms for the prevention of vitamin E excess. *J Lipid Res*. 2013, 54(9):2295–2306. doi: 10.1194/jlr.R032946

Tzoulaki I., Patel C.J., Okamura T., Chan Q., Brown I.J., Miura K., Ueshima H., Zhao L., Van Horn L., Daviglius M.L., Stamler J, Butte AJ, Ioannidis JP, Elliott P. A nutrient-wide association study on blood pressure. *Circulation*. 2012, 126:2456–2464. doi: 10.1161/circulationaha.112.114058

Updating of the PNNS guidelines: revision of the food-based dietary guidelines. ANSES opinion. Collective expert report. 2016. 282 p. URL: <https://www.anses.fr/-en/system/files/NUT2012SA0103Ra-1EN.pdf>

Van Ballegooijen A.J., Pilz S., Tomaschitz A., Gröbler M.R., Verheyen N. The synergistic interplay between vitamins D and K for bone and cardiovascular health: a narrative review. *Int. J. Endocrinol*. 2017, 2017:7454376. doi: 10.1155/2017/7454376

Wacker M., Holick M.F. Vitamin D – Effects on skeletal and extraskeletal Health and the Need for supplementation. *Nutrients*. 2013, 5(1):111–148. doi: 10.3390/nu5010111

Wallace T.C., Frankenfeld C.L., Frei B., Shah A.V., Yu C-R., van Klinken B.J-W., Adeleke M. Multivitamin/multimineral supplement use is associated with increased micronutrient intakes and biomarkers and decreased prevalence of inadequacies and deficiencies in middle-aged and older adults in the United States. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2019, 38(4):307–328. doi: 10.1080/21551197.2019.1656135

Waniek S., di Giuseppe R., Plachta-Danielzik S., Ratjen I., Jacobs G., Koch M., Borggreffe J., Both M., Müller H-P., Kassubek J., Nöthlings U., Esatbeyoglu T., Schlesinger S., Rimbach G., Lieb W. Association of vitamin E levels with metabolic syndrome, and MRI-derived body fat volumes and liver fat content. *Nutrients*. 2017, 9(10):1143. doi: 10.3390/nu9101143

Wardenaar F., Brinkmans N., Ceelen I., Van Rooij B., Mensink M., Witkamp R., De Vries J. Micronutrient intakes in 553 Dutch elite and sub-elite athletes: prevalence of low and high intakes in users and non-users of nutritional supplements. *Nutrients*. 2017, 9(2):142. doi: 10.3390/nu9020142

MICRONUTRIENT METABOLIC NETWORKS AND MULTIPLE MICRONUTRIENT DEFICIENCY: A RATIONALE FOR THE ADVANTAGES OF VITAMIN-MINERAL SUPPLEMENTS

V.M. Kodentsova¹, D.V. Risnik²

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Ustyinskiy proezd, d. 2/14, 109240, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Leninskiye Gory, 1, str. 12, 119234, Moscow, Russia

ABSTRACT. The nutrition of adult and children population of Russia is characterized by multiple micronutrient deficiency due to the simultaneous insufficient content of vitamins, calcium, magnesium, zinc, iodine and other mineral elements in the diet. A lack of several micronutrients can occur as a result of the use of various diets, medication, the development of the pathological process, increased needs of organism at various physiological, stressful situations of different etiologies. Micronutrients (vitamins and essential minerals) participate in numerous biochemical pathways, perform certain functions in the body, are closely interconnected in complex metabolic networks to maintain homeostasis and overall health. Like mosaics, individual fragments of this comprehensive network of micronutrients are “assembled”, the centers of which are selenium, iodine, vitamin D, iron, and functionally related vitamins of group B. Simultaneous multiple micronutrient deficiency creates a “causality network” of diseases, while, optimal sufficiency creates a “network of conditions that prevent diseases”. The concept of the correct ratios of essential micronutrients in the diet, as

well as the optimal ratios of vitamins in the blood between themselves and indicators of lipid metabolism, is developing and is being confirmed. The physiological requirements for micronutrients (vitamin D, C, potassium, magnesium), which provide not only essentiality, but also optimality to maintain the body's health and reduce the risk of diseases, have being revised upward. Recommended intake of vitamins B₁, B₂ and niacin are correlated with energy consumption. Given the existence of metabolic networks of micronutrients and the presence of multiple micronutrient deficiency among the population, the superiority of multicomponent vitamin-mineral supplements undoubtedly superior to the effectiveness of individual micronutrients

KEYWORDS: micronutrient metabolic networks, multiple micronutrient deficiency, correction, vitamin-mineral supplements.