

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# ОБОСНОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЭФФЕКТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ СОЧЕТАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МИКРОНУТРИЕНТОВ

**В.М. Коденцова<sup>1\*</sup>, С.Н. Леоненко<sup>1</sup>, О.А. Вржесинская<sup>1</sup>,  
Д.В. Рисник<sup>2</sup>, А.А. Сокольников<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»,  
Российская Федерация, 119240, Москва, Устьинский пр. 2/4

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,  
Российская Федерация, 119234, Москва, Ленинские горы, МГУ, 1, стр. 12

**РЕЗЮМЕ.** Для коррекции недостатка витамина D рекомендуют прием холекальциферола в дозах, превышающих физиологическую потребность, не учитывая, что эффективность ликвидации его дефицита может зависеть от обеспеченности организма другими микронутриентами. Цель исследования – на модели сочетанной недостаточности витаминов D, группы В и/или кальция и магния сравнить эффективность коррекции дефицита витамина D на фоне адекватной и недостаточной обеспеченности крыс другими микронутриентами. Сочетанный дефицит микронутриентов у растущих крыс-самцов Wistar вызывали в течение 23 сут., уменьшая в 5 раз содержание в витаминной смеси витаминов D и группы В и/или в 2 раза Са и Mg в минеральной смеси. Коррекцию проводили в течение 5 сут. восполнением до 100% всех недостающих микронутриентов или на фоне продолжающегося дефицита витаминов группы В или Са и Mg. Контрольная группа животных получала полноценный по содержанию всех микронутриентов рацион. Восполнение в корме крыс витаминов группы В приводило к повышению содержания витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> в головном мозге, рибофлавина в плазме крови до показателя контрольной группы, при этом полного восстановления концентрации этих витаминов в печени и экскреции с мочой не произошло. Дефицит Mg и Са не влиял на коррекцию дефицита витаминов группы В. Добавление в корм животных только витамина D без коррекции недостатка витаминов группы В не позволило восстановить в плазме крови концентрацию 25(ОН)D до уровня, характерного для крыс контрольной группы. Восполнение содержания витаминов D и группы В в рационе на фоне продолжающегося дефицита макроэлементов также не привело к полному восстановлению концентрации 25(ОН)D. Негативный эффект недостатка витаминов группы В, Mg и Са не суммировался. Предложена система коррекции приоритетных множественных микронутриентных дефицитов, заключающаяся в использовании витаминно-минеральных комплексов, содержащих полный набор витаминов D<sub>3</sub> и группы В в дозах около 100% от рекомендуемого потребления в течение не менее 1 месяца.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сочетанный дефицит витаминов D, группы В, кальция, магния, система коррекции множественного дефицита микронутриентов, плазма крови, печень, мозг, моча, крысы.

## ВВЕДЕНИЕ

Для населения России характерен множественный дефицит микронутриентов, самым массовым, независимо от возраста населения, является дефицит витамина D (Вильмс и др., 2017; Желтикова и др., 2019; Новикова и др., 2022). Следующим по частоте встречаемости является недостаток витаминов группы В (Лиманова и др., 2014; Коденцова и др., 2018), а также кальция и магния (Погожева и др., 2020). Для

коррекции недостатка витамина D обычно рекомендуют прием холекальциферола, нередко в больших дозах, существенно превышающих физиологическую потребность, не учитывая, что эффективность коррекции может существенным образом зависеть от обеспеченности организма другими микронутриентами.

Для осуществления своих многочисленных физиологических функций поступивший с пищей холекальциферол в ходе последовательного

\* Адрес для переписки:

**Коденцова Вера Митрофановна**  
E-mail: kodentsova@ion.ru

Mg- и витамин B<sub>2</sub>-зависимого ферментативного гидроксирования превращается в гормон 1,25-дигидроксивитамин D (Спиричев, Шатнюк, 2013; Rosanoff et al., 2016; Reddy, Edwards, 2019; Cooper et al., 2020; Коденцова и др., 2021).

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я** – на модели сочетанной недостаточности у крыс витаминов D, группы B и/или кальция и магния, отражающей реальную обеспеченность этими микронутриентами населения нашей страны, сравнить эффективность коррекции дефицита витамина D у крыс на фоне адекватной и недостаточной обеспеченности другими микронутриентами.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Экспериментальные животные – отъемыши крысы-самцы стока Wistar получены из питомника лабораторных животных Филиал «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). Исследования на животных выполняли в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил лабораторной практики» и требованиями межгосударственного стандарта ГОСТ 33647-2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)». Протокол исследования утвержден комитетом по этике ФИЦ питания и биотехнологии.

Животных ( $n=43$ ) содержали по 2 особи в прозрачных пластмассовых клетках из поликарбоната в контролируемых условиях окружающей среды (температура 20–26 °С, относительная влажность 30–60%, в режиме освещения 12/12 ч) на подстилке из опилок. Животные получали корм *ad libitum* и имели постоянный доступ к дистиллированной воде.

У животных опытных групп с исходной массой тела  $66\pm 1$  г, получающих полусинтетический рацион, содержащий казеин (20%), кукурузный крахмал (63%), масло подсолнечное рафинированное (4,5%), лярд (4,5%), микрокристаллическую целлюлозу (2%), L-цистеин (0,30%), холин битартрат (0,25%), сахарозу (0,95%), после прохождения карантина вызвали сочетанный дефицит микронутриентов, в течение 23 сут. уменьшая в 5 раз содержание витаминов D и группы B в витаминной смеси и/или на 50% содержание Ca и Mg в минеральной смеси рациона.

Коррекцию сочетанной микронутриентной недостаточности у животных проводили в течение 5 сут. путем восполнения до 100% витамина D:

1-я группа (–B+D+Mg+Ca,  $n=10$ ) – на фоне продолжающегося дефицита витаминов группы B; 2-я группа (+B+D+Mg+Ca,  $n=9$ ) – восполнения до 100% всех недостающих микронутриентов; 3-я группа (+B+D–Mg–Ca,  $n=9$ ) – на фоне дефицита Ca и Mg; 4-я группа (дефицит,  $n=6$ ) дефицитных животных получала в течение всего эксперимента дефицитный по содержанию микронутриентов рацион. Контрольная группа животных ( $n=9$ ) в течение всего эксперимента получала полноценный по содержанию всех исследуемых микронутриентов рацион;

Эффективность коррекции дефицита витамина D сравнивали после добавления в рацион крыс 1–3-й групп холекальциферола до адекватного уровня.

Сбор мочи осуществляли за 20 ч до забоя, помещая крыс в метаболические клетки, лишая пищи и предоставляя воду без ограничения. Предварительно анестезированных эфиром крыс выводили из эксперимента путем декапитации.

Определяли показатели обеспеченности организма крыс витаминами:

B<sub>1</sub> (тиамин) – по содержанию в печени, целом головном мозге и моче;

B<sub>2</sub> (рибофлавин) – по содержанию в печени, целом головном мозге, плазме крови, экскреции с мочой;

B<sub>6</sub> (4-пиридоксильная кислота) – по экскреции с мочой;

D – по концентрации 25(OH)D в плазме крови.

Концентрацию витаминов B<sub>1</sub> и B<sub>2</sub> в лиофильно высушенных печени и целом мозге крыс, рибофлавин в моче и плазме крови, тиамин и 4-пиридоксильную кислоту в моче определяли флуориметрически (Спиричев и др., 2001). Концентрацию 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в плазме крови выявляли иммуноферментным методом с использованием наборов «25-Hydroxy Vitamin D EIA» («Immunodiagnostic Systems Ltd», Великобритания).

Экспериментальные данные обрабатывали с помощью SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Для выявления статистической значимости различий непрерывных величин использовали непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Различия между анализируемыми показателями считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение эксперимента при визуальном осмотре общее состояние всех животных по внешнему виду, качеству шерстного покрова и поведению было удовлетворительным.

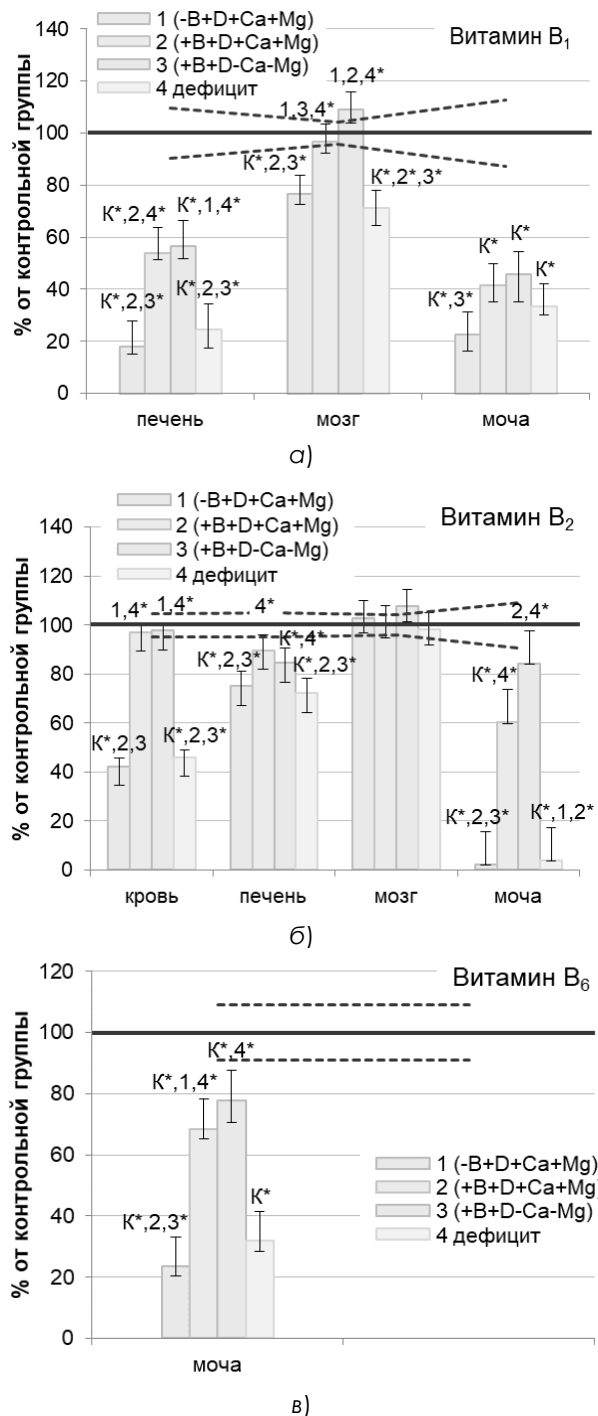
Для выявления влияния дефицита микронутриентов на коррекцию дефицита микронутриентов все измеренные показатели выражали в процентах от соответствующих величин животных контрольной группы, получавших полноценный по содержанию витаминов и минеральных веществ рацион в течение всего эксперимента, то есть обеспеченных всеми микронутриентами и не испытывающих недостатка витаминов и минеральных элементов. Помимо этого, эффективность коррекции в разных условиях сопоставляли с показателями животных, получающих дефицитный по содержанию микронутриентов рацион в течение всего эксперимента.

На рис. 1 и 2 за 100% приняты параметры крыс контрольной группы (горизонтальная линия), пунктирные линии отражают разброс значений.

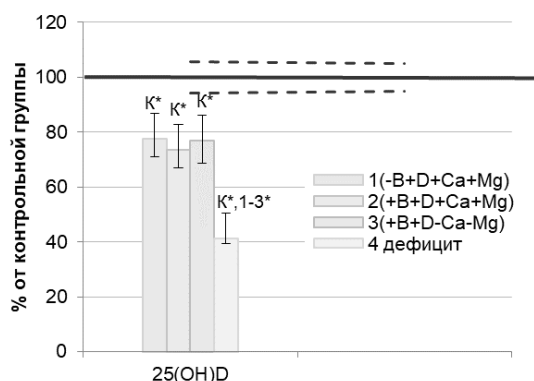
Как следует из данных, представленных на рис. 1, уменьшение в корме содержания витаминов группы В приводило к развитию у крыс выраженного сочетанного дефицита этих витаминов, о чем свидетельствует существенное снижение содержания витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> в печени, головном мозге, плазме крови, а также уменьшение экскреции с мочой тиамина, рибофлавина и 4-пиридоксидовой кислоты (метаболит витамина В<sub>6</sub>). Восполнение в корме крыс витаминов группы В до адекватного уровня в течение 5 дней способствовало повышению содержания витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> в головном мозге, а также рибофлавина в плазме крови до уровня, характерного для животных контрольной группы, не прошедших стадию дефицита микронутриентов. При этом, хотя содержание витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> в печени существенно повысилось по сравнению с показателем 1-й и 4-й витаминдефицитных групп, полного восстановления концентрации этих витаминов в печени до уровня, характерного для животных контрольной группы не произошло. Соответственно и выведение тиамина (особенно заметно), рибофлавина и 4-пиридоксидовой кислоты не достигло величин, характерных для животных контрольной группы. Дефицит Mg и Ca не влиял на коррекцию дефицита витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub>.

Как следует из рис. 2, добавление витамина D, Ca и Mg (-B+D+Mg+Ca) в корм животных,

прошедших стадию сочетанного дефицита витаминов D, группы В и макроэлементов, не позволило в полной мере восстановить в плазме крови концентрацию 25(OH)D до уровня, характерного для крыс контрольной группы.



**Рис. 1.** Влияние дефицита витаминов группы В и/или Ca и Mg на коррекцию (5 сут.) дефицита витаминов группы В у крыс: здесь и далее, \* – статистически значимое отличие от от показателя контрольной группы (К) и/или показателя соответствующей экспериментальной группы (цифры 1–4)



**Рис. 2.** Влияние дефицита витаминов группы В и/или Са и Mg на коррекцию (5 сут.) дефицита витамина D в плазме крови крыс

Частично сохранившийся дефицит витаминов группы В у крыс 2-й группы (+B+D+Mg+Ca) также отразился на степени восстановления уровня 25(OH)D в плазме крови. Полученные результаты полностью подтвердили ранее обнаруженное нами негативное влияние недостатка в рационе витаминов группы В на устранение недостаточности витамина D (Коденцова, Вржесинская, 2018; Коденцова и др., 2021).

Восполнение содержания витаминов D и группы В в рационе на фоне продолжающегося дефицита макроэлементов у крыс 3-й группы (+B+D-Mg-Ca) также не привело к полному восстановлению концентрации 25(OH)D в плазме крови. По сравнению с показателем животных, обеспеченных всеми микронутриентами (контроль), уровень 25(OH)D в плазме крови крыс 2-й группы был меньше примерно на 20%.

Полученные результаты согласуются с результатами модельных экспериментов на крысах (Vieth et al., 1987), показавших, что при низком содержании Са в рационе уровень 25(OH)D в плазме крови быстро снижается за счет повышения активности почечной 25-ОН-холекальциферол 1-гидроксилазы. Высокое потребление кальция увеличивает период полураспада 25(OH)D в плазме крови, что указывает на эффект сохранения витамина D (Lips, 2012). Кроме того, концентрация 25(OH)D в крови зависит от обеспеченности организма магнием (Rosanoff et al., 2016; Dai et al., 2018; Reddy, Edwards, 2019).

Таким образом, у животных, испытывающих как дефицит витаминов группы В, так и дефицит кальция с магнием за 5 сут. коррекции не произошло полного восстановления в плазме крови концентрации 25(OH)D до уровня, характерного для крыс контрольной группы. При этом

негативные эффекты недостатка витаминов группы В, Mg и Са не суммировались, на основании чего можно предположить, что механизм их влияния один и тот же – ингибирование Mg- и ФАД-зависимой гидроксилазы витамина D.

Неадекватное потребление многих микронутриентов (витамины D, группы В, кальций, магний) является обычным явлением для всех групп населения нашей страны (Погожева и др., 2020). В настоящее время не только в нашей стране, но и в других странах одиночные дефициты микроэлементов редко развиваются изолированно, чаще наблюдаются множественные дефициты одновременно нескольких микронутриентов разной степени глубины (Darnton-Hi, 2019; Bailey et al., 2019). Множественный недостаток микронутриентов создает «сеть причинности заболеваний», а адекватная обеспеченность – сеть условий, обеспечивающих здоровье. Ранее нами была сформулировано понятие о микронутриентной сети в организме, объясняющее причины возникновения вторичных эндогенных, или сопутствующих, дефицитов микронутриентов, которые развиваются вследствие алиментарного недостатка отдельных микронутриентов (Коденцова, Рисник, 2020). В основу представления были положены понимание о функционально связанных витаминах группы В, а также концепция В.Б. Спиричева «Витамин D + 12 витаминов» (Спиричев, Шатнюк, 2013).

Клинические испытания показали, что прием витамина D совместно с кальцием дает лучшие результаты по сравнению с изолированным приемом только кальция или витамина D (Lips, 2012). Большинству пациентов для достижения рекомендуемого уровня потребления требуется дополнительный ежедневный прием по 500 мг кальция и до 800 МЕ витамина D (Van der Velde et al., 2014).

Дефицит магния «подпитывает» дефицит витамина D, что может привести ухудшению обеспеченности обоими микронутриентами и клинически значимым последствиям (Dominguez et al., 2021). И, наоборот, дополнительный прием магния (500 мг/сут.) улучшает обеспеченность витамином D (Vázquez-Lorente et al., 2021).

Исходя из определения американского учёного, исследователя системного подхода и организационного управления Рассела Л. Акоффа, «система – это множество (ВМК), состоящее из двух или более элементов (микронутриентов), которое удовлетворяет следующим трем условиям: каждый элемент воздействует на состояние целого (обеспеченность организма), воздействия эле-

ментов на целое взаимозависимы (воздействие каждого элемента на целое зависит, по крайней мере, от еще одного другого микроэлемента), ни один элемент не имеет самостоятельного воздействия на систему в целом. Применительно к витаминному статусу организма систему коррекции, то есть правильного выбора эффективного ВМК для коррекции микронутриентной недостаточности, можно представить в виде следующей схемы:



Среди функционально связанных микронутриентов центральное место занимают витамины группы В, превращение каждого из которых в активную форму последовательно зависит от обеспеченности другим витамином из группы В. Большинство витаминов группы В проявляют синергизм как незаменимые кофакторы в нескольких биохимических путях (Коденцова и др., 2020). Образование активной формы витамина D зависит от обеспеченности организма витаминами группы В, кальцием, магнием.

## ЛИТЕРАТУРА

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; 96(3): 277–280. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-277-280.

Желтикова Т.М., Денисов Д.Г., Мокроносова М.А. Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D (25(ОН)D) в России. Русский медицинский журнал. 2019; 12: 51–56.

Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018; 21(4): 32–37. DOI: 10.17116/profmed201821432.

Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Влияние дефицита витаминов на обеспеченность организма витамином D. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018; 21(7): 42–46. DOI: 10.29296/25877313-2018-07-07.

Коденцова В.М., Леоненко С.Н., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Сокольников А.А., Шевякова Л.В., Рисник Д.В., Зорин С.Н. Зависимость эффективности коррекции дефицита витамина D и его последствий у крыс от обеспеченности витаминами группы В. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021; 24(4): 30–37. DOI: 10.29296/25877313-2021-04-05.

Коденцова В.М., Леоненко С.Н., Рисник Д.В. Витамины группы В в профилактике заболеваний. Вопросы диетологии. 2020; 10(2): 23–34. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-2-23-34.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность применения витаминно-минеральных комплексов зависит от глубины дефицита микронутриентов, наличия заболевания, применяемой лекарственной терапии, а также модификации рациона. Только учет всех компонентов системы позволит оптимизировать микронутриентный статус организма.

Система коррекции приоритетных для России дефицитов микронутриентов заключается в использовании витаминно-минерального комплекса, содержащего полный набор витаминов группы В и D<sub>3</sub>, каждый из которых воздействует на организм, причем воздействие каждого зависит от других витаминов, в дозах около 100% от рекомендуемой нормы потребления в течение не менее 1 месяца.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории витаминов и минеральных веществ, участвовавшим в проведении эксперимента.

## Источник финансирования

Исследование проведено в рамках государственного задания по теме № FGMF-2022-0002 Разработка дифференцированных рекомендаций по оптимизации питания населения с использованием региональных биоресурсов и создание инновационных цифровых технологий специализированной пищевой продукции для профилактики ожирения и социально-значимых заболеваний (Часть 1 Оценка влияния функциональных ингредиентов на обеспеченность витаминами и минеральными веществами).

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Коденцова В.М., Рисник Д.В. Микронутриентные метаболические сети и множественный дефицит микронутриентов: обоснование преимуществ витаминно-минеральных комплексов. *Микроэлементы в медицине*. 2020; 21(4): 3–20. DOI: 10.19112/2413-6174-2020-21-4-3-20.

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 клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13(2): 5–15.

Новикова Т.В., Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Васильева М.Ю., Руденко К.А. Уровень 25-гидроксикальциферола при применении профилактических доз холекальциферола в период грудного вскармливания. *Акушерство и гинекология*. 2022; (3): 97–103. DOI: 10.18565/aig.2022.3.97-103.

Погожева А.В., Коденцова В.М. О рекомендуемом потреблении и обеспеченности населения калием и магнием. *РМЖ. Кардиология*. 2020; (3): 8–12.

Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Харитончик Л.А., Алексеева И.А., Сокольников А.А., Рисник В.В. Методы оценки витаминной обеспеченности населения. Учебно-методическое пособие. М.: ПКЦ Альтекс, 2001; 68 с.

Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Научная концепция «D3 + 12 витаминов» – эффективный путь обогащения пищевых продуктов. *Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки*. 2013; (1): 24–28.

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.

Cooper I.D., Crofts C.A., DiNicolantonio J.J., Malhotra A., Elliott B., Kyriakidou Y., Brookler K.H. Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: rationale for clinical management. *Open Heart*. 2020; 7(2): e001356. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001356.

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/nqy274.

Darnton-Hi I. Public I. Health aspects in the prevention and control of vitamin deficiencies. *Curr Dev Nutr.* 2019; 3(9): nzz075. DOI: 10.1093/cdn/nzz075.

Dominguez L.J., Farruggia M., Veronese N., Barbagallo M. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its Treatment. *Metabolites*. 2021; 11(4): 255. DOI: 10.3390/metabo11040255.

Lips P. Interaction between vitamin D and calcium. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012; 72(sup243): 60–64.

Reddy P., Edwards L.R. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am. J. Ther.* 2019; 26(1): e124–e132. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000538.

Rosanoff A., Dai Qi, Shapses S.A. Essential Nutrient Interactions: Does low or suboptimal magnesium status interact with vitamin D and/or calcium status? *Adv Nutr* 2016; 7(1): 25–43. DOI: 10.3945/an.115.008631.

Van der Velde R.Y., Brouwers J.R., Geusens P.P., Lems W.F., van den Bergh J.P. Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice. *Food Nutr. Res.* 2014; 58(1): 21796. DOI: 10.3402/fnr.v58.21796.

Vázquez-Lorente H., Herrera-Quintana L., Molina-López J., Gamarra-Morales Y., López-González B., Miralles-Adell C., Planells E. Response of vitamin D after magnesium intervention in a postmenopausal population from the province of Granada, Spain. *Nutrients*. 2020; 12(8): 2283. DOI: 10.3390/nu12082283.

Vieth R., Fraser D., Kooh S.W. Low dietary calcium reduces 25-hydroxycholecalciferol in plasma of rats. *J. Nutr.* 1987; 117(5): 914–918.

## DEVELOPMENT OF A SYSTEM FOR EFFECTIVE CORRECTION OF COMBINED MICRONUTRIENT DEFICIENCY

V.M. Kodentsova<sup>1</sup>, S.N. Leonenko<sup>1</sup>, O.A. Vrzhesinskaya<sup>1</sup>, D.V. Risnik<sup>2</sup>, A.A. Sokolnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Ustyinskiy proezd, 2/14, Moscow, 109240, Russian Federation; kodentsova@ion.ru

<sup>2</sup> Moscow State University M.V. Lomonosov, Leninskiye Gory 1, str. 12, Moscow, 119234, Russian Federation

**ABSTRACT.** To correct vitamin D deficiency, it is recommended to take cholecalciferol in doses exceeding the physiological need, not taking into account that the effectiveness may depend on the sufficiency of the organism with other micronutrients, the lack of which is widespread in Russia. The purpose of the study was to compare the effectiveness of correction of vitamin D deficiency on the background of adequate and insufficient supply of other micronutrients on the model of combined deficiency of vitamins D, group B and/or calcium and magnesium in rats. A combined deficiency of micronutrients in growing male Wistar rats was induced for 23 days by fivefold reducing the content of vitamins D and group

B in the vitamin mixture by and/or by twofold reducing the content of Ca and Mg in the mineral mixture. Correction was carried out within 5 days by replenishment of up to 100% of all missing micronutrients or against the background of a continuing deficiency of B vitamins and/or Ca and Mg. The control group of animals received a diet complete in terms of the content of all micronutrients. Replenishment of group B vitamins in the feed of rats led to an increase in the content of vitamins B1 and B2 in the brain, riboflavin in blood plasma to the level of the control group, while the concentration of these vitamins in the liver and their urinary excretion were not fully restored. Deficiency of Mg and Ca did not affect the correction of deficiency of vitamins of group B. The addition of only vitamin D to the animal feed without correcting the deficiency of B vitamins did not allow restoring the 25(OH)D concentration in the blood plasma to the level of the rats of the control group. Replenishing the content of vitamins D and group B in the diet against the background of a continuing deficiency of macroelements also did not lead to a complete restoration of the 25(OH)D concentration. The negative effect of the lack of vitamins of group B, Mg and Ca did not sum up. A system for correcting priority multiple micronutrient deficiencies has been proposed, which consists in the use of vitamin-mineral supplements containing a complete set of vitamins D<sub>3</sub> and group B in doses of about 100% of the recommended intake for at least 1 month.

**KEYWORDS:** combined deficiency of vitamins D, group B, calcium, magnesium, multiple micronutrient deficiency correction system, blood plasma, liver, brain, urine, rats.

## REFERENCES

- 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 (Gigiena i Sanitariia)*. 2017; 96(3): 277–280. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-277-280 (in Russ.).
- Zheltikova T.M., Denisov D.G., Mokronosova M.A. [Gender and age-related characteristics of vitamin D (25(OH)D) in Russia]. *RMJ*. 2019; 12: 51–55 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Beketova N.A., Nikitjuk D.B., Tutelyan V.A. Characteristics of vitamin provision in the adult population of the Russian Federation]. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018; 21(4): 32–37. DOI: 10.17116/profmed201821432 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. The influence of the vitamin deficiency on the sufficiency of the organism with vitamin D. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2018; 21(7): 42–46. DOI: 10.29296/25877313-2018-07-07 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Leonenko S.N., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., Sokolnikov A.A., Shevyakova L.V., Risnik D.V., Zorin S.N. Dependence of the efficiency of vitamin D deficiency correction and its consequences in rats from supply with B group vitamins. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021; 24(4): 30–37. DOI: 10.29296/25877313-2021-04-05 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Leonenko S.N., Risnik D.V. B-complex vitamins in prevention of diseases. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2020; 10(2): 23–34. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-2-23-34 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Risnik D.V. Micronutrient metabolic networks and multiple micronutrient deficiency: a rationale for the advantages of vitamin-mineral supplements. *Microelements in medicine*. 2020; 21(4): 3–20. DOI: 10.19112/2413-6174-2020-21-4-3-20 (in Russ.).
- 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.).
- Novikova T.V., Zazerskaya I.E., Kuznetsova L.V., Vasilyeva M.Yu., K.A. Rudenko K.A. Serum 25-hydroxycalciferol levels in cholecalciferol prophylaxis during breastfeeding. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022; (3): 97–103. DOI: 10.18565/aig.2022.3.97-103 (in Russ.).
- Pogozheva A.V., Kodentsova V.M. About recommended consumption and provision of population with potassium and magnesium. *RMJ*. 2020; (3): 8–12 (in Russ.).
- Spirichev V.B., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kharitonchic L.A., Alekseeva I.A., Sokolnikov A.A., Risnik V.V. Methods for evaluation of vitamin statu]. *Training handbook*. M.: PCC Altex, 2001; 68 p. (in Russ.).
- Spirichev V.B., Shatnyuk L.N. The scientific concept of "D3 + 12 vitamins" is an effective way of enriching food product]. *Food ingredients. Raw materials and additives*. 2013; (1): 24–28 (in Russ.).
- 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.
- Cooper I.D., Crofts C.A., DiNicolantonio J.J., Malhotra A., Elliott B., Kyriakidou Y., Brookler K.H. Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: rationale for clinical management. *Open Heart*. 2020; 7(2): e001356. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001356.
- 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/nqy274.

Darnton-Hi I. Public I. Health aspects in the prevention and control of vitamin deficiencies. *Curr Dev Nutr.* 2019; 3(9): nzz075. DOI: 10.1093/cdn/nzz075.

Dominguez L.J., Farruggia M., Veronese N., Barbagallo M. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its Treatment. *Metabolites.* 2021; 11(4): 255. DOI: 10.3390/metabo11040255.

Lips P. Interaction between vitamin D and calcium. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012; 72(sup243): 60–64.

Reddy P., Edwards L.R. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am. J. Ther.* 2019; 26(1): e124–e132. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000538.

Rosanoff A., Dai Qi, Shapses S.A. Essential Nutrient Interactions: Does low or suboptimal magnesium status interact with vitamin d and/or calcium status? *Adv Nutr* 2016; 7(1): 25–43. DOI: 10.3945/an.115.008631.

Van der Velde R.Y., Brouwers J.R., Geusens P.P., Lems W.F., van den Bergh J.P. Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice. *Food nutr. Res.* 2014; 58(1): 21796. DOI: 10.3402/fnr.v58.21796.

Vázquez-Lorente H., Herrera-Quintana L., Molina-López J., Gamarra-Morales Y., López-González B., Miralles-Adell C., Planells E. Response of vitamin D after magnesium intervention in a postmenopausal population from the province of Granada, Spain. *Nutrients.* 2020; 12(8): 2283. DOI: 10.3390/nu12082283.

Vieth R., Fraser D., Kooh S.W. Low dietary calcium reduces 25-hydroxycholecalciferol in plasma of rats. *J. nutr.* 1987; 117(5): 914–918.