

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ВЛИЯНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИКРОНУТРИЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ВИТАМИННЫЙ И МИНЕРАЛЬНЫЙ СТАТУС КРЫС

В.М. Коденцова*, **О.А. Вржесинская**, **Н.А. Бекетова**, **О.В. Кошелева**,
Л.В. Шевякова, **С.Х. Сото**, **А.А. Сокольников**, **С.Н. Леоненко**

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

РЕЗЮМЕ. Множественный дефицит микронутриентов (всех витаминов, кальция, магния и йода) у растущих крыс (масса тела 51,4±0,5 г), вызванный уменьшением в 2 раза содержания кальция, магния и йода в минеральной смеси и в 5 раз всех витаминов в витаминной смеси в полусинтетическом рационе, сопровождался уменьшением содержания магния и меди в головном мозге при одновременном накоплении в печени цинка, железа и марганца. Несмотря на одинаковое содержание этих микроэлементов в рационе крыс обеих групп (по 12 особей) в организме животных с множественной микронутриентной недостаточностью произошло их перераспределение по органам. Содержание меди в мозге крыс из опытной группы уменьшилось в 8 раз, а цинка, железа и марганца в печени, наоборот, увеличилось на 12, 19,5 и 23,4% соответственно. В плазме крови повышалась концентрация кальция при одновременном уменьшении его экскреции с мочой и повышении содержания в мозге. Реабсорбция фосфора уменьшилась, а выведение с мочой увеличилось. На фоне ухудшения показателей витаминного статуса в плазме крови в 2,7 раза увеличилось соотношение γ - и α -токоферолов. Изменился ряд диагностически значимых показателей крови (повысилась концентрация глюкозы, мочевины, прямого билирубина). Недостаточная обеспеченность микронутриентами может усугублять течение многих заболеваний или затруднять их диагностику.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная микронутриентная недостаточность, витамины, минеральные вещества, крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Для населения нашей страны характерно недостаточное потребление витаминов (в первую очередь витаминов D и группы B, а также ряда минеральных веществ (кальция, йода, магния, железа и др.) (Серов и др., 2014; Коденцова и др., 2017, 2018; Мартинчик и др., 2017). Недостаточное потребление йода, характерное для жителей нашей страны (Трошина, 2011), связано с худшими показателями IQ, чтением и правописанием (Bath et al., 2016). В последние годы накапливается информация о пересечении метаболических путей многих витаминов и минеральных веществ (Rosanoff et al., 2016; Dai et al., 2018). Наиболее изученной является взаимосвязь витамина D и кальция, что имеет реальное практическое применение (Лесняк и др., 2015). Адекватное потребление

магния ассоциировано со сниженным риском дефицита и недостаточности витамина D (Rosanoff et al., 2016). При недостатке в рационе витаминов происходит перераспределение минеральных веществ в организме. Так, при алиментарном дефиците витаминов B₁, B₂ и B₆ у крыс наблюдалось снижение в почках содержания меди и цинка на 20–30% от уровня у обеспеченных витаминами животных, и, наоборот, повышение уровня марганца (Апратин и др., 2018). В условиях полигиповитаминоза у крыс на фоне адекватного содержания всех минеральных веществ в рационе было отмечено повышение уровня железа в печени и плазме крови (Коденцова и др., 2013).

Влияние сочетанной недостаточности витаминов (полигиповитаминоз) на показатели крови, используемые в качестве диагностических, а

* Адрес для переписки:

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

также поведенческие параметры организма достаточно подробно было охарактеризовано на модели экспериментального дефицита всех витаминов у крыс (Коденцова и др., 2012; Мустафина и др., 2013; Вржесинская и др., 2015), а также при сочетанной недостаточности витаминов группы В (В₁, В₂, В₃, В₆) и минеральных веществ Fe³⁺ и Mg²⁺, путем снижения их количества до 19% от адекватного уровня (Тышко и др., 2018). Исследований одновременной алиментарной недостаточности витаминов, кальция, магния и йода в доступной литературе не обнаружено, что при наличии сочетанных гиповитаминозов и элементозов среди населения нашей страны свидетельствует о необходимости и актуальности таких исследований. Кроме того, чаще всего оценку обеспеченности микронутриентами человека проводят по концентрации в плазме крови витаминов или минеральных веществ, однако этот показатель не всегда отражает реальную обеспеченность организма этими пищевыми веществами (EFSA, 2017). В связи с этим параллельное исследование содержания витаминов в тканях и органах крыс с множественной недостаточностью микронутриентов могло оказаться весьма полезным.

Цель исследования – охарактеризовать перераспределение эссенциальных микроэлементов (медь, железо, цинк, марганец) в организме растущих крыс при множественной алиментарной недостаточности микронутриентов (все витамины, кальций, магний, йод), имитирующей реально существующую у населения обеспеченность эссенциальными микронутриентами.

В задачи исследования входило оценить обеспеченность организма крыс витаминами А, Е, В₁ и В₂ по содержанию в печени, мозге и плазме крови ретинола, токоферолов, рибофлавина; экскреции с мочой тиамин, рибофлавин и 4-пиридоксидовой кислоты (витамин В₆); а также обеспеченность минеральными веществами по содержанию в печени и мозге животных кальция, магния, железа, цинка, меди и марганца, концентрации в плазме крови кальция, магния, фосфора, экскреции с мочой кальция, магния и фосфора, а также определить биохимические показатели плазмы крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на растущих крысах-самцах Вистар ($n = 24$) с исходной массой тела $51,4 \pm 0,5$ г, полученных из питомника лабораторных животных Филиал «Столбовая» Феде-

рального государственного бюджетного учреждения науки «Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». 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 ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

На протяжении всего эксперимента животных содержали по 2 особи в клетке из прозрачного полимерного материала в контролируемых условиях окружающей среды (температура 20–26°C, относительная влажность 40–60%, 12-часовой цикл освещения). Животные получали корм *ad libitum* и имели постоянный доступ к дистиллированной воде.

После прохождения 5-дневного карантина на полноценном полусинтетическом рационе крысы были рандомизированно распределены по массе тела на две группы по 12 крыс в каждой. В течение последующих 23 суток животные контрольной группы 1 (контроль) продолжили получать полноценный полусинтетический рацион, содержащий 20% казеина (не отмытого от витаминов и минеральных веществ), 64% кукурузного крахмала, 9% жира (смесь подсолнечного масла и лярда 1:1), 3,5% смеси минеральных веществ, 2% микрокристаллической целлюлозы, 1% смеси витаминов (Вржесинская и др., 2013), 0,3% L-цистеина, 0,25% холина битартрата.

Множественный дефицит микронутриентов у крыс опытной группы (дефицит) вызывали уменьшением в 2 раза содержания кальция, магния и йода в смеси минеральных веществ и снижением в 5 раз содержания всех витаминов в витаминной смеси по сравнению с таковым в рационе животных контрольной группы (Вржесинская и др., 2012).

Среднесуточное количество поедаемого корма в расчете на одну крысу составило $14,5 \pm 0,4$ г во всех группах животных. Контроль массы тела животных проводили еженедельно. За 20 ч до забоя крыс помещали в метаболические клетки для сбора мочи, лишая пищи и предоставляя воду без ограничения. Забой предварительно анестезированных эфиром крыс производили путем декапитации.

Исследованные показатели, использованные для оценки минерального, витаминного статуса и обмена веществ у крыс опытной и контрольной групп, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели, использованные для оценки минерального, витаминного статуса и обмена веществ у крыс

Орган или биологическая жидкость	Минеральный статус	Витаминный статус	Биохимические показатели
Печень	Кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец	Витамины А (ретинола пальмитат), Е (α-токоферол), В ₁ и В ₂	–
Мозг	Кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец	Витамины Е (α-токоферол), В ₁ и В ₂	–
Плазма крови	Кальций, магний, железо, фосфор	Витамины А (ретинол), Е (токоферолы), В ₂ (рибофлавин)	Глюкоза, билирубин общий, билирубин прямой, мочевины, белок общий, креатинин, мочевая кислота, триглицериды, активность АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, тиреоидные гормоны Т ₃ , Т ₄
Моча	Кальций, магний, фосфор, кальций/креатинин, реабсорбция фосфата,	Витамины В ₁ (тиамин), В ₂ (рибофлавин), В ₆ (4-пиридоксильная кислота)	Креатинин, глюкоза, мочевая кислота, мочевины,

Концентрацию витаминов А (ретинол и пальмитат ретинола) и Е (токоферолы) в плазме крови, лиофильно высушенных печени и целом мозге крыс, а также в подсолнечном масле определяли методом ВЭЖХ (Якушина и др., 1993), витамины В₁ и В₂ в печени, мозге, моче, казеине – флуориметрически, рибофлавин в плазме крови и 4-пиридоксильную кислоту (конечный метаболит витамина В₆) в моче – флуориметрически (Коденцова и др., 1994; Спиричев и др., 2001). Содержание минеральных веществ (кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец) в печени и мозге определяли атомно-абсорбционным методом на атомно-абсорбционном спектрофотометре Z 5300 «Hitachi High-Technologies Corporation (ННС)» (Япония). Биохимические показатели плазмы крови (кальций, магний, железо, фосфор, глюкоза, билирубин общий, билирубин прямой, мочевины, белок общий, креатинин, мочевая кислота, триглицериды, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы, тиреоидных гормонов Т₃, Т₄) определяли на биохимическом анализаторе («Konelab», Финляндия) по стандартным методикам.

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 статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общее состояние всех животных по внешнему виду, качеству шерстного покрова и поведению при осмотре было удовлетворительным в течение всего эксперимента. Статистически значимых различий между массой (относительной и абсолютной) тела, печени и мозга после окончания эксперимента у животных контрольной и опытной групп выявлено не было.

Соотношение Са и Mg в рационе контрольной группы составило 7,7:1, а в рационе с уменьшенным количеством минеральной смеси в корме – 10,4:1. В более ранних исследованиях соотношение Са и Mg было 2,8:1 при использовании отмытого казеина или примерно 4,7:1 в рационе при использовании не отмытого казеина за счет содержащегося в нем кальция (Коденцова, Вржесинская, 2018).

Фактическое поступление некоторых изучаемых витаминов и минеральных веществ представлено в табл. 2.

Таблица 2. Суточное поступление (на 1 крысу) витаминов и минеральных веществ с учетом их содержания в компонентах рациона

Группа животных	Витамин				Кальций, мг
	А, МЕ	Е, МЕ	В ₁ , мкг	В ₂ , мкг	
Контроль	58,0	1,3	97,2	90,0	95,0
Дефицит	11,6	0,65	45,0	31,9	58,6

Таблица 3. Концентрация витаминов и минеральных веществ в органах крыс (M±m)

Показатель	Печень, в 1 г		Мозг, в 1 г	
	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (дефицит)	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (дефицит)
Витамин А (ретинола пальмитат), мкг РЭ	120,2±6,8	23,8±1,9 ^{<0,001}	–	–
Витамин Е (α-токоферол), мг ТЭ	303±20	145±11 ^{<0,001}	25,2±0,7	22,3±0,8 ^{0,017}
Витамин В ₁ , мкг	84,8±4,4	26,4±2,3 ^{<0,001}	7,60±0,27	5,23±0,16 ^{<0,001}
Витамин В ₂ , мкг	203,1±7,1	165,1±7,2 ^{0,002}	4,58±0,16	4,88±0,18
Кальций, мкг	2308±121	2436±78	806±76	935±20 ^{0,012}
Магний, мкг	784±22	803±16	349±29	261±11 ^{0,003}
Железо, мкг	636±42	760±37 ^{0,017}	44,7±4,6	40,8±1,9
Цинк, мкг	208±8	233±8 ^{0,039}	36,9±5,3	36,4±5,6
Медь, мкг	26,9±1,1	27,9±1,0	3,52±0,62	0,44±0,23 ^{<0,001}
Марганец, мкг	11,1±0,9	13,7±0,7 ^{0,033}	2,29±0,51	1,42±0,26

П р и м е ч а н и е : верхний индекс в табл. 2–4 отражает значимость различий.

Таблица 4. Экскреция с мочой витаминов, минеральных веществ и некоторых метаболитов у крыс (M±m)

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (дефицит)
Тиамин, мкг/мг креатинина	2,44±0,26	1,18±0,19 ^{<0,001}
Рибофлавин, мкг/мг креатинина	8,44±0,55	0,35±0,13 ^{<0,001}
4-Пиридоксильная кислота, мкг/мг креатинина	8,41±0,51	3,76±0,30 ^{<0,001}
Кальций, мкмоль	5,96±1,05	3,98±0,79 ^{0,033}
Магний, мкмоль	35,4±2,5	28,0±3,0 ^{0,078}
Фосфор, мкмоль	223±22	384±21 ^{<0,001}
Креатинин, мкмоль	29,2±1,7	31,3±1,0
Кальций/креатинин, мг/г	74,6±14,0	46,3±9,9 ^{0,017}
Реабсорбция фосфата, %	89,8±1,0	82,8±1,2 ^{<0,001}
Глюкоза, мкмоль	3,75±0,65	4,07±0,63
Мочевая кислота, мкмоль	10,6±0,9	9,8±0,4
Мочевина, ммоль	2,75±0,19	2,82±0,18

Вследствие наличия витаминов и минеральных веществ в натуральных компонентах (казеин, подсолнечное масло) фактически содержание витаминов Е, В₁ и В₂ в рационе опытной группы было снижено в 2–2,8 раз, кальция – в 1,6 раза.

Содержание крыс на рационе, дефицитном по содержанию всех витаминов и трех минеральных веществ, сопровождалось развитием у них выраженной недостаточности этих микронутриентов. Статистически значимо уменьшилось содержание в печени витамина А в 5,1 раза, витамина Е – в 2,1 раза, витамина В₁ – в 3,2 раза и витамина В₂ – на 18,7%, в мозге витамина Е – на 11,5% и витамина В₁ – на 31,2% (табл. 3). Снизилась экскреция с мочой витаминов группы В, соотношенная с креатинином: тиамин – в 2,1 раза, рибофлавин – в 24,1 раз, – 4-пиридоксильной кислоты (метаболит витамина В₆) – в 2,2 раза (табл. 4), а также активность в плазме крови пиридоксальзависимых ферментов АлАТ на 22,5% и АсАТ на 8,7%. Коэффициент де Ритиса (АсАТ/АлАТ) увеличился на 22%. В плазме крови снизилась концентрация α -токоферола в 1,4 раза (как в абсолютных значениях, так и соотношенных с триглицеридами), рибофлавин в 2,3 раза и циркулирующей формы витамина D (25-гидроксивитамина D) почти в 2 раза (табл. 5). Соотношение γ - и α -токоферолов сдвинулось в неоптимальную сторону, увеличившись в 2,7 раза.

У крыс опытной группы в мозге снизилось содержание магния на 25,2% (табл. 2), уменьшилась экскреция с мочой магния на 20,9% и кальция как в абсолютных величинах в 1,5 раза, так и в расчете на выделившийся креатинин в 1,6 раза (табл. 4), что отражало развитие у животных недостаточности этих минеральных веществ. При этом концентрация кальция в плазме крови незначительно повысилась на 3,6% (табл. 4), а в мозге – на 16,0% (табл. 3). У крыс опытной группы существенно в 1,7 раза повысилась экскреция фосфора, одновременно примерно на 8% уменьшилась его реабсорбция.

Несмотря на то, что содержание меди, железа, цинка и марганца в корме контрольной и опытной групп было одинаковым, содержание меди в мозге крыс из опытной группы статистически значимо уменьшилось в 8 раз, а цинка, железа и марганца в печени, наоборот, увеличилось соответственно на 12, 19,5 и 23,4%, что может отражать перераспределение этих элементов в организме крыс. Ранее повышение уровня марганца в почках наблюдалось у крыс при сочетан-

ном дефиците витаминов В₁, В₂ и В₆ (Апратин и др., 2018).

Развившаяся у крыс множественная недостаточность микронутриентов (все витамины, кальций, магний, йод) привела к статистически значимому повышению гликемии на 13,3%, уровня в плазме крови мочевины – почти в 1,5 раза, сопровождалась тенденцией к увеличению уровня прямого билирубина – в 2,1 раза, и незначительным, но достоверным повышением уровня белка на 5,4%. При этом сочетанный дефицит не отразился на концентрации в плазме крови тиреоидных гормонов (Т3 и Т4), креатинина, мочевой кислоты, триглицеридов, активности щелочной фосфатазы, а также экскреции с мочой глюкозы, мочевины, мочевой кислоты и креатинина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, множественный алиментарный дефицит микронутриентов (всех витаминов, кальция, магния и йода) у растущих крыс привел к статистически значимому ухудшению обеспеченности организма исследованными витаминами и магнием, перераспределению эссенциальных микроэлементов (медь, железо, цинк, марганец) в организме. И хотя исследуемые показатели не вышли за пределы диапазона физиологических колебаний (табл. 5), характерных для крыс линии Вистар (Boehm et al., 2007), у крыс опытной группы повысилась концентрация глюкозы, мочевины, прямого билирубина, кальция в плазме крови, т.е. изменился ряд диагностически значимых показателей крови. Это означает, что небольшое повышение гликемии, которое рассматривается как предвестник развития сахарного диабета, может являться следствием сочетанной недостаточной обеспеченности организма исследованными микронутриентами. Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированная недостаточность микронутриентов может усугублять течение многих заболеваний или затруднять диагностику. Следовательно, устранение полимикронутриентной недостаточности, по-видимому, является первым обязательным шагом в лечении любого заболевания. При этом важно учитывать, что выявляемые дефициты микронутриентов могут носить не только первичный, но и вторичный или функциональный характер. Многие синергические связи микронутриентов в организме хорошо известны, что обуславливает целесообразность одновременно назначения витаминов группы В, магния сов-

местно с витамином В₆, витамина D в сочетании с витаминами, участвующими в реакции превращения его в гормонально активную форму и необходимыми для осуществления им своих физиологических функций в организме (Коденцова В.М. и др., 2017, 2018).

В условиях дефицита всех витаминов, кальция, магния и йода произошло резкое уменьшение содержания меди в мозге при ее адекватном поступлении с рационом, и накопление в печени цинка, железа и марганца, что требует дальнейшего изучения.

Таблица 5. Концентрация витаминов, минеральных веществ и некоторых метаболитов в плазме крови крыс ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (дефицит)	Диапазон нормы по (Boehm O., 2007)
Ретинол, мкг/дл	25,3±1,4	24,9±1,1	–
α-Токоферол, мг/дл	1,12±0,08	0,82±0,06 ^{0,008}	–
α-Токоферол/ТГ, мкмоль/ммоль	24,5±1,8	17,6±1,6 ^{0,014}	–
γ-токоферол, мг/дл	0,018±0,003	0,034±0,006	–
γ-токоферол/ТГ, мкмоль/ммоль	0,40±0,06	0,77±0,17	–
γ-токоферол/ α-токоферол, %	1,7±0,2	4,6±0,8 ^{0,024}	–
25(ОН)D, нг/мл	42,6±1,2	22,6±0,6 ^{<0,001}	–
Рибофлавин, нг/мл	38,6±5,0	16,6±2,5 ^{<0,001}	–
АлАТ, МЕ/л	61,7±2,4	47,8±2,9 ^{0,001}	33–120
АсАТ, МЕ/л	169,6±6,0	154,9±8,1 ^{0,028}	60–236
Коэффициент де Ритиса	2,77±0,09	3,38±0,31 ^{0,068}	–
Кальций, ммоль/л	2,99±0,07	3,21±0,10 ^{0,001}	1,1–6,6
Магний, ммоль/л	1,03±0,02	1,02±0,02	1,0–1,5
Железо, мкмоль/л	41,7±5,8	35,4±2,8	17,4–61,0
Фосфор, ммоль/л	3,19±0,06	3,34±0,08	–
Глюкоза, ммоль/л	7,43±0,16	8,42±0,19 ^{0,001}	4,5–10,0
Билирубин общий, мкмоль/л	4,89±0,46	6,66±1,04	1–9
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,76±0,28	7,80±1,89 ^{0,052}	–
Мочевина, ммоль/л	4,19±0,37	6,03±0,82 ^{0,020}	4–10
Белок общий, г/л	62,9±0,9	66,3±1,1 ^{0,028}	56–82
Креатинин, мкмоль/л	41,8±1,8	46,9±3,7	13–92
Мочевая кислота, мкмоль/л	112,1±4,0	117,5±6,4	12–118
Триглицериды, ммоль/л	1,16±0,14	1,21±0,15	0,3–1,6
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	909,5±86,6	1473,6±163,6	–
Т3, пмоль/л	7,99±0,47	8,18±0,46	–
Т4, пмоль/л	38,80±1,16	37,30±1,16	–

ЛИТЕРАТУРА

- Апрятин С.А., Бекетова Н.А., Вржесинская О.А., Ригер Н.А., Евстратова В.С., Трусов Н.В., Сото Х.С., Мжельская К.В., Шумакова А.А., Коденцова В.М., Гмошинский И.В. Влияние В-витаминного дефицита на биохимические, иммунологические показатели и микроэлементный статус крыс и мышей различных линий. *Вопросы питания*. 2018; 87(4):14–24. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10037.
- Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Кошелева О.В., Сокольников А.А., Кулакова С.Н., Батурина В.А., Сото С.Х. Влияние обогащения витаминдефицитного рациона крыс полиненасыщенными жирными кислотами семейства ω -3 на биомаркеры витаминного и антиоксидантного статуса. *Вопросы питания*. 2013; 82(1):45–52.
- 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 безусловного рефлекса и обучаемость у растущих крыс. *Вопросы питания*. 2015; 84(1):31–37.
- 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; 81(2):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/profined201821432.
- 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.
- 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; 2:064–068.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Сото С.Х., Карагодина З.В., Шаранова Н.Э., Батурина В.А. Биохимические показатели плазмы крови и некоторые параметры антиоксидантного статуса крыс при полигиповитаминозах разной степени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 10:439–442.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник В.В., Сокольников А.А., Спиричев В.Б. Выделение рибофлавинсвязывающего апобелка из белка куриных яиц и его использование для определения рибофлавина в биологических образцах. *Прикладная биохимия и микробиология*. 1994; 30(4–5):603–609.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017; 86(4):113–124. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00067.
- Коденцова В.М., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминно-минеральные комплексы в лечебном питании. *Consilium Medicum*. 2017; 19(12):76–83. doi: 10.26442/2075-1753_19/12/76-83.
- Лесняк О. М., Никитинская О. А., Торопцова Н.В., Белая Ж. Е., Белова К. Ю., Бордакова Е. В., Гильманов А.Ж., Гуркина Е.Ю., Дорофейков В.В., Ершова О.Б., Зазерская И.Е., Зоткин Е.Г., Каронова Т.Л., Марченкова Л.А., Назарова А.В., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Сафонова Ю.А., Скрипникова И.А., Ширинян Л.В., Юренева С.В., Якушевская О.В. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53(4):403–408. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408>.
- 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; 86(4):50–60.
- Мустафина О.К., Трушина Э.Н., Кошелева О.В., Переверзева О.Г., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Гематологические показатели крыс, получавших полноценный и дефицитный по витаминам рацион, обогащенный пищевыми волокнами. *Вопросы питания*. 2013; 82(4):15–21.
- Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобавя Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2014; 6:33–41.
- 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.
- Трошина Е.А. Заболевания, связанные с дефицитом йода: уроки истории и время принятия решений. *Проблемы эндокринологии*. 2011; 1:60–65.
- Тышко Н.В., Садыкова Э.О., Тимонин А.Н., Шестакова С.И., Мустафина О.К., Сото С.Х. Изучение влияния интоксикации кадмием на модели витаминно-минеральной недостаточности у крыс. *Вопросы питания*. 2018; 87(1):63–71. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10007.
- Якушина Л.М., Бекетова Н.А., Бендер Е.Д., Харитончик Л.А. Использование методов ВЭЖХ для определения витаминов в биологических жидкостях и пищевых продуктах. *Вопросы питания*. 1993; 1:43–48.
- Bath S.C., Combet E., Scully P., Zimmermann M.B., Hampshire-Jones K.H., Rayman M.P. A multi-centre pilot study of iodine status in UK schoolchildren, aged 8–10 years. *Eur. J. Nutr.* 2016; 55(6):2001–2009. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1014-y>.
- Boehm O., Zur B., Koch A., Tran N., Freyenhagen R., Hartmann M., Zacharowski K. Clinical chemistry reference database for Wistar rats and C57/BL6 mice. *Biol. chem.* 2007; 388(11):1255–1256.
- 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.
- EFSA (European Food Safety Authority). Dietary reference values for nutrients: Summary report. EFSA supporting publication 2017:e15121. 92 p. doi: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121
- Rosanoff A., Dai Q., 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.

INFLUENCE OF MULTIPLE MICRONUTRIENT INSUFFICIENCY ON VITAMIN AND MINERAL STATUS OF RATS

*V.M. Kodentsova, O.A. Vrzhesinskaya, N.A. Beketova, O.V. Kosheleva,
L.V. Shevyakova, S.J. Soto, A.A. Sokolnikov, S.N. Leonenko*

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

ABSTRACT. Multiple alimentary deficiency of micronutrients (all vitamins, calcium, magnesium and iodine) in growing rats (51.4±0.5 g) was caused by a 2-fold decrease in the content of calcium, magnesium and iodine in the mineral mixture and 5-fold of all vitamins in the vitamin mixture in the semi-synthetic diet. It was accompanied by a decrease of the brain content of magnesium (25,2%, $p=0.003$) and copper (8-fold, $p<0.001$) with simultaneous accumulation of liver level of zinc, iron and manganese by 12.0%, 19.5% and 23.4%, ($p<0.05$) accordingly. Despite the equal content of these trace elements in the diet of rats from both groups (12 animals in each) they were redistributed among organs in animals with multiple micronutrient deficiency. Blood plasma concentration of calcium increased by 3.6% ($p=0.001$) while its urinary excretion decreased by 1.5 fold ($p=0.033$) and brain content increased by 16.0% ($p=0.012$). Phosphorus reabsorption decreased by 7.8% ($p<0.001$), whereas its urinary excretion 1,7-fold increased ($p<0.001$). Against the background of deterioration of vitamin status indicators, the ratio of γ - and α -tocopherols in blood plasma increased 2.7 times ($p=0.024$). A number of diagnostically significant blood parameters had been changed. The concentration of glucose increased by 13.3% ($p=0.001$), urea – by 43.9% ($p=0.020$), direct bilirubin – by 2.1 fold ($p=0.052$), and a slight increase in protein by 5.4% was observed ($p=0.028$). Multiple alimentary deficiency of micronutrients can contribute to the progression of many diseases or complicate their diagnosis.

KEYWORDS: multiple micronutrient deficiency, vitamins, minerals, rats.

REFERENCES

- Apryatin S.A., Beketova N.A., Vrzhesinskaya O.A., Riger N.A., Evstratova V.S., Trusov N.V., Soto J.S., Mzhelskaya K.V., Shumakova A.A., Kodentsova V.M., Gmshinsky I.V. [Effect of B-vitamin deficiency on biochemical, immunologic markers and trace element status of rats and mice of various lines]. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87(4): 14–24. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10037 (in Russ.).
- Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kodentsova V.M., Pereverzeva O.G., Kosheleva O.V., Sokolnikov A.A., Kulakova S.N., Baturina V.A., Soto S.Kh. [Enrichment effect of vitamin-deficient diet of rats by polyunsaturated fatty acids ω -3 on vitamin biomarkers and antioxidant status]. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; 82(1): 44–52 (in Russ.).
- 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.).
- 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.).
- 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 (in Russ.).
- Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Beketova NA, Soto S.Kh., Karagodina ZV, Bessonov VV. [Trace element and antioxidant status of rats with polyhypovitaminosis]. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2013; (2):064-068 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Soto S.Kh., Karagodina Z.V., Sharanova N.E., Baturina V.A. [Biochemistry of Blood Plasma and Some Parameters of Antioxidant Status in Rats with Polyhypovitaminosis of Varying Severity] *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 154(4):445–448 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaja O.A., Risnik V.V., Sokolnikov A.A., Spirichev V.B. [Isolation of a riboflavin-binding protein from egg white and its use for riboflavin detection in biological objects]. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 1994; 30(4–5):603–609 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. [Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem]. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86(4):113–124. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00067 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Risnik D.V., Nikitiuk D.B., Tutelyan V.A. Multivitamin-mineral supplementation in medical nutrition. *Consilium Medicum*. 2017; 19(12):76–83. doi: 10.26442/2075-1753_19/12/76-83 (in Russ.).

Lesnyak O.M., Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Belaya Z.E., Belova K.Y., Bordakova E.V., Gilmanov A.Z., Gurkina E.Y., Dorofeikov V.V., Ershova O.B., Zazerskaya I.E., Zotkin E.G., Karonova T.L., Marchenkova L.A., Nazarova A.V., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Safonova Y.A., Skripnikova I.A., Shirinyan L.V., Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V. [The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared Clinical Recommendations)]. *Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53(4):403–408. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408> (in Russ.).

Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E., Fatyanova L.N., Semenova Ya.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.).

Mustafina O.K., Trushina E.N., Kosheleva O.V., Pereverzeva O.G., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. [Hematological indices of rats having complete and vitamin-deficient diets enriched with dietary fibers]. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; 82(4): 5–21 (in Russ.).

Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. [Results of an investigation of the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women]. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 6:33–41 (in Russ.).

Spirichev V.B., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kharitonchik L.A., Alekseeva I.A., Sokolnikov A.A., Risnik V.V. [Methods for evaluation of vitamin status]. *Training handbook*. M.: PCC Altex. 2001. 68 p. (in Russ.).

Troshina E.A. [Iodine-deficiency disorders: lessons of history and time to make decisions] *Problemy Endokrinologii*. 2011; 1:60–65 (in Russ.).

Tyshko N.V., Sadykova E.O., Timonin A.N., Shestakova S.I., Mustafina O.K., Soto J.C. [Research of the cadmium intoxication effect on the model of vitamin-mineral deficiency in rats]. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87(1):63–71. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10007 (in Russ.).

Yakushina L.M., Beketova N.A., Bender E.D., Kharitonchik L.A. [Methods of high-performance liquid chromatography for determining vitamin levels in biologic fluids and food products]. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 1993; 1:43–48 (in Russ.).

Bath S.C., Combet E., Scully P., Zimmermann M.B., Hampshire-Jones K.H., Rayman M.P. A multi-centre pilot study of iodine status in UK schoolchildren, aged 8–10 years. *Eur. J. Nutr.* 2016; 55(6):2001–2009. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1014-y>.

Boehm O., Zur B., Koch A., Tran N., Freyenhagen R., Hartmann M., Zacharowski K. Clinical chemistry reference database for Wistar rats and C57/BL6 mice. *Biol. chem.* 2007; 388(11):1255–1256.

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.

EFSA (European Food Safety Authority). Dietary reference values for nutrients: Summary report. EFSA supporting publication 2017:e15121. 92 p. doi: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121

Rosanoff A., Dai Q., 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.