

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

БИОДОСТУПНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВВ.М. Коденцова^{1*}, Д.В. Рисник², Х.Х. Шарафетдинов^{1,3,4}

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

² ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Российская Федерация, 119234, г. Москва, Ленинские горы, МГУ, 1, стр. 12

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

РЕЗЮМЕ. Для восполнения недостаточного потребления микронутриентов и оптимизации микронутриентного статуса организма используют витаминно-минеральные комплексы (ВМК).

Цель обзора – выявление факторов, влияющих на эффективность и биодоступность витаминов и минеральных веществ при приеме ВМК.

Результаты. Биодоступность микронутриента – это его доля, которая не только абсорбировалась в кишечнике, но и используется для осуществления физиологических функций. Применительно к ВМК и обогащенным микронутриентами пищевым продуктам эффективность в значительной степени эквивалентна биодоступности конкретных микронутриентов, входящих в их состав, хотя в конечном счете отражает их биодоступность из всего рациона. Биодоступность минеральных элементов зависит от используемого химического соединения, витаминов – от входящего в состав ВМК витамина, природы используемого носителя, формы выпуска ВМК. Для оптимизации витаминного статуса организма путем приема ВМК, содержащих витамины в дозах, соответствующих 100% от рекомендуемого суточного потребления, требуется достаточно длительное время (до нескольких месяцев). После прекращения дополнительного приема ВМК в течение от одной до нескольких недель происходит «вымывание» витаминов (wash-out), то есть снижение концентрации в крови и возврат к исходному состоянию недостаточности.

Заключение. Научно обоснованным является постоянный прием ВМК, а не отдельных микронутриентов. Решающими факторами для эффективности ВМК считаются композиционный состав, дозы микронутриентов, приближающиеся к 100% от рекомендуемого суточного потребления, использование микронутриентов, обладающих хорошей биодоступностью, а также длительность приема ВМК. Женщинам в периконцептуальный период и в течение всей беременности рекомендуется ежедневный прием многокомпонентных ВМК, специально предназначенных для беременных женщин, содержащих дозы микронутриентов, соответствующие физиологической потребности организма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витаминно-минеральные комплексы, биодоступность, эффективность, критерии оценки.

Для цитирования: Коденцова В.М., Рисник Д.В., Шарафетдинов Х.Х. Биодоступность и эффективность витаминно-минеральных комплексов. Микроэлементы в медицине. 2024;25(1):3-15. DOI: 10.19112/2413-6174-2024-25-1-3-15.

ВВЕДЕНИЕ

Для питания большинства детей и взрослых в России независимо от возраста и места проживания в течение всего года характерна множественная микронутриентная недостаточность,

одновременное недостаточное содержание в пище витаминов D, группы B, Ca, Mg, Zn, не достигающее рекомендуемых норм потребления (Коденцова, Рисник, 2020). По содержанию в крови и моче наиболее проблемными для населения яв-

* Адрес для переписки:

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

© Микроэлементы в медицине/Trace elements in medicine, 2024

ляются витамин D и витамины группы B, одно-временный дефицит (полигиповитаминоз) которых выявляется более чем у 1/3 обследованных лиц (Коденцова, Рисник, 2020). В отсутствие программ обязательного обогащения микронутриентами пищевых продуктов массового спроса, для восполнения недостаточного потребления микронутриентов и оптимизации микронутриентного статуса организма используют витаминно-минеральные комплексы (ВМК).

Ц е л ь обзора – выявление факторов, влияющих на эффективность и биодоступность витаминов и минеральных веществ при приеме ВМК.

Обзор существующей по данной проблеме литературы за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, Pubmed, а также в системах Google Scholar, ReserchGate. Поиск выполняли по следующим ключевым словам: «vitamin-mineral supplements», «bioavailability», «efficacy», а также их русским аналогам.

При анализе результатов перорального применения ВМК рассматривали только рандомизированные интервенционные исследования преимущественно за последние 5-7 лет, проведенные с участием взрослых и детей, независимо от энергетической ценности рациона и физической активности участников, от наличия или отсутствия у них заболеваний, а также приема лекарственных средств. Критерием включения считались обязательные данные о продолжительности наблюдения и дозах витаминов и минеральных веществ в составе многокомпонентных ВМК, не превышающих верхний допустимый уровень потребления в составе биологически активных добавок (БАД) и специализированных пищевых продуктов (СПП), а также данные о концентрациях микронутриентов в крови до начала и после приема ВМК. Критерием исключения были исследования, проведенные *in vitro* и на экспериментальных животных, а также использование ВМК с высоким содержанием микронутриентов, превышающим верхний допустимый уровень в составе БАД и СПП.

БИОДОСТУПНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКРОНУТРИЕНТОВ

Эффективность – способность достигать необходимого или желаемого результата, один из показателей качества продукции, который демонстрирует, насколько успешно продукт действует в условиях реальной практики. В случае обогащенных микронутриентами пищевых про-

дуктов и БАД к пище – источников микронутриентов, под эффективностью подразумевается результативность или действенность для восполнения существующего дефицита микронутриентов, оптимизации микронутриентного статуса организма и устранения нарушений, обусловленных недостатком микронутриентов. Антонимами этого понятия является безрезультатность, бесполезность.

Применительно к обогащенным микронутриентами пищевым продуктам и БАД к пище эффективность в значительной степени эквивалентна биодоступности конкретных микронутриентов, входящих в их состав. Биодоступность микронутриента – это его доля, которая всосалась в кишечнике и используется для осуществления физиологических функций. Иногда абсорбцию, то есть доступность микронутриента для всасывания в кишечнике или степень его абсорбции используют как синоним биодоступности, однако хорошая абсорбция – это лишь одно из необходимых условий хорошей биодоступности. Биодоступность зависит от степени всасывания и включения абсорбированного микронутриента в метаболические процессы, в частности, железа – в эритропоэз, кальция – для минерализации костей, витамина K₂ – для карбоксилирования остеокальцина и т.д. Кроме того, усвоение микронутриента из добавки на самом деле отражает его биодоступность из всего рациона, а не только из обогащенного пищевого носителя микронутриента.

Так, усиление абсорбции β-каротина происходит при употреблении майонеза, абсорбции каротиноидов – при потреблении авокадо, витамина E – при употреблении яиц, негемового железа – при потреблении мясного белка и витамина C (Tinsley et al., 2022). И наоборот, некоторые пищевые волокна подавляют всасывание β-каротина, ликопина и лютеина; дубильные вещества, фитиновая кислота, полифенольные соединения ингибируют всасывание негемового железа (Hurrell, 2021; Piskin et al., 2022; Коденцова и др., 2023). Инулин и β-глюканы зерновых улучшают усвоение минеральных веществ (Бекетова и др., 2021). Ферментация пребиотиков приводит к снижению pH в толстой кишке, что повышает биодоступность минеральных элементов для всасывания и последующего включения в метаболизм, так как предотвращает образование комплексов железа и кальция с фитатами и оксалатами (Zakrzewska et al., 2022). Усвоение мине-

ральных веществ зависит от разнообразия штаммов бактерий микробиома (Bielik, Kolisek, 2021). В конечном итоге биодоступность микронутриентов из рациона определяется балансом между ингибиторами и усилителями всасывания.

Оценка биодоступности зависит от выбранного критерия, используемой экспериментальной модели (крысы, цыплята или люди), дизайна эксперимента (острое (болусное) или хроническое потребление), используемой дозы, ответной реакции (рост животных или предотвращение симптомов дефицита, использование метаболического биомаркера в исследованиях на животных или людях) (Gregory, 2012).

Для полного определения биодоступности микронутриентов и системы доставки веществ важно оценить различия между содержанием в артериальной крови (количество, доставляемое в ткани) и содержанием в венозной крови (количество, оставшееся в крови после поглощения тканями), а также непосредственно определить изменения концентрации в тканях с течением времени (Ko et al., 2023). Иногда с этой целью пытаются использовать измерение таких принятых в фармакологии параметров, как максимальная концентрация в крови, время достижения максимальной концентрации и площадь под кривой «концентрация-время», характеризующей общее количество вещества, попавшего в кровоток. На основании меньшей площади под кривой «концентрация-время» для поливитаминного комплекса по сравнению с площадью под кривой «концентрация-время» для моновитамина делается вывод о меньшей биодоступности витамина из комплекса, хотя такие кривые могут отражать и более быстрое включение из ВМК витамина в метаболизм (Ших и др., 2005), вследствие превращения в другие витаминеры. При попытке оценить биодоступность микронутриентов фармакокинетическими способами в течение 8 ч после однократного приема различия в уровнях в крови витаминов и минеральных веществ могут отражать не только различия в скорости всасывания (Ko et al., 2023). Более высокие уровни могут означать, что микронутриент не так быстро всасывается в ткани, в то время как более низкие уровни могут означать, что в крови его остается меньше, поскольку распределение в ткани происходит быстрее (Gregory, 2012).

Недавно проведенное исследование концентраций в сыворотке крови в зависимости от времени, прошедшего с момента последнего приема

пищи (в течение 7 ч) показало, что концентрации филлохинона были самыми высокими через 1 ч после приема пищи, в то время как в течение первых 2 ч после приема пищи концентрации тиамина и тиаминмонофосфата были самыми высокими, а флавинмононуклеотида – самыми низкими (Anfinsen et al., 2023). Закономерностей для жирорастворимых витаминов и рибофлавина выявлено не было. Именно поэтому в качестве оценки обеспеченности витаминами используют концентрацию витаминов в крови, собранной натощак после ночного голодания.

ВИТАМЕРЫ И СОЕДИНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ ВМК

Разрешенные для использования в рецептурах обогащенных и специализированных пищевых продуктов и БАД к пище витамины и соединения минеральных веществ приведены в «Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требованиях к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного союза ЕАЭС (Приложения 7, 8, 9) (Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования..., 2010).

Биодоступность минеральных элементов зависит от используемого химического соединения. В соответствии с нормативной документацией в составе БАД и СПП разрешено использование солей с неорганическими кислотами, солей с органическими кислотами, хелатов с аминокислотами, а также обогащенных микроэлементов, выращенных на средах с добавлением микроэлементов дрожжей, спирулины и др. (Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования..., 2010; Коденцова и др., 2023; Indika et al., 2023). Показано, что биодоступность железа, магния из хелатов выше, чем из солей металлов (Mathew, Panonnummal, 2021). Биодоступность железа из хелата с бисглицинатом, оцененная по включению в эритроциты, в 3-4 раза превышает таковую для используемого в качестве эталона сульфата железа. Как установлено с использованием радиоизотопного ⁵⁷Fe, улучшение гематологических показателей при приеме бисглицината железа, сопоставимого с биодоступностью гемового Fe, достигается при более низких дозах, чем при использовании сульфата железа (Коденцова и др., 2023).

По результатам метаанализа 24 исследований, в которые были включены практически здо-

ровые участники ($n = 1277$), прием холекальциферола более эффективен для улучшения статуса витамина D (уровней общего 25(OH)D и 25(OH)D₃ в сыворотке крови) и регулирования уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) по сравнению с эргокальциферолом (Balachandar et al., 2021).

НОСИТЕЛИ МИКРОНУТРИЕНТОВ В ВМК

Одним из наглядных примеров влияния носителя витамина на эффективность при восполнении недостатка является витамин D. Мицеллированная форма витамина D имеет преимущества для пациентов с муковисцидозом, холестазом и др. нарушениями функции печени (стеатогепатитом и др.) или при соблюдении определенных диет, когда секреция желчных кислот снижается (Мальцев, Мансурова, 2014; Громова и др., 2015; Доскина, 2021). Однако масляные формы витамина D, содержащие триглицериды среднецепочечных жирных кислот (Medium Chain Triglycerides или МСТ), также не требуют участия липазы и солей желчи для обеспечения всасывания из ЖКТ и значит могут использоваться при заболеваниях печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Так, МСТ практически моментально попадают в печень, пассивно диффундируя из кишечника в портальную систему без необходимости модификации (Shah, Limketkai, 2017).

В сравнительных исследованиях эффективности микрокапсулированной (лецитин), мицеллярной (водорастворимая) и масляной форм витамина D₃, проведенных на интактных (здоровых) лабораторных крысах, было показано, что микрокапсулированная и масляная формы витамина D₃ обладают лучшей биодоступностью для организма по сравнению с мицеллярным витамином D₃ (Šimoliūnas et al., 2019). В исследованиях на пациентах с нарушением репродуктивной функции выявлено, что водорастворимая форма менее эффективна, чем масляная: дефицит при ее приеме сохраняется дольше, а концентрация в крови увеличивается медленнее (Ших и др., 2019).

В исследованиях у детей 4-6 мес. на грудном вскармливании применение масляной и водорастворимой форм витамина D₃ в течение 1 мес. показало, что обе формы обеспечивали профилактику клинических и биохимических (активность щелочной фосфатазы) признаков рахита по сравнению с группой детей такого же возраста, не получивших сапплементацию (Маргиева и др., 2016). Однако в этом исследовании концентрацию

25(OH)D в сыворотке крови не определяли, а доза мицеллированного холекальциферола была на 20% выше, чем в виде масляного раствора.

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием пациентов с муковисцидозом был исследован прием в течение 3 мес. композиции из 4 жирорастворимых витаминов (2000 МЕ ретинилпальмитата, 4000 МЕ витамина D₃, 200 МЕ RRR- α -токоферола и 200 мкг витамина K₂ в виде менахинона-7) в форме липосом, циклодекстринов и в растворе триглицеридов со средней длиной цепи (МСТ). Самым эффективным для повышения уровня 25(OH)D в сыворотке крови, а также снижения процента лиц с сохранившимся дефицитом этого витамина оказался витамин D в составе циклодекстринов (Pittas et al., 2021).

ТИПЫ И ФОРМЫ ВЫПУСКА ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ

В настоящее время в аптечной сети в широком ассортименте представлены различные формы выпуска ВМК.

Анализируя ассортимент ВМК можно выделить шесть их типов.

1. Однотаблеточные ВМК с довольно большой массой. Для детей это, как правило, жевательные таблетки (Орлова и др., 2023).

2. ВМК, состоящие из 2 таблеток, одна из которых содержит только витамины, а другая – минеральные вещества. Обе таблетки принимают одновременно.

3. ВМК, суточная доза микронутриентов в которых распределена по нескольким таблеткам (от 2 до 6 штук), то есть, по сути, на несколько порций. Эти ВМК рекомендуется принимать по 1 штуке 3-4 раза в день, что позволяет довести потребление витаминов и минеральных веществ до уровня, сопоставимого с рекомендуемым потреблением.

4. ВМК, состоящие из 2, 3 или даже 4 таблеток, разных по составу, каждая из которых содержит как витамины, так и минеральные вещества. При создании таких ВМК полный суточный набор компонентов распределяется по нескольким таблеткам, принимаемым в течение суток по 1 таблетке каждого вида с интервалом между приемом 4-6 ч.

5. ВМК, представляющие собой комплекс, состоящий из таблетки, содержащий витамины и минеральные вещества, и мягкой желатиновой

капсулы, содержащей полиненасыщенные жирные кислоты и жирорастворимые витамины.

6. ВМК, в состав которых наряду с витаминами и минеральными веществами включены витаминоподобные вещества (коэнзим Q, карнитин, таурин и др.) и/или растительные экстракты.

Анализ типов витаминно-минеральных комплексов, в которых витамины и минеральные вещества разнесены по нескольким таблеткам, показал, что не только не существует единого принципа их создания, но и с позиций доказательной медицины убедительных доводов об улучшении усвоения витаминов и минеральных веществ, а следовательно, и повышенной эффективности применения таких комплексов, на сегодняшний день нет (Коденцова, Вржесинская, 2006а; 2006б).

РЕЖИМЫ ПРИЕМА ВМК

Дробный (порционный) прием суточной дозы витаминов в составе ВМК в течение дня является более эффективным по сравнению с однократным приемом (Коденцова, Вржесинская, 2006а). Для достижения максимальной пользы ежедневное, постоянное воздействие витамина D

в физиологических дозах, сопоставимых с рекомендуемыми нормами потребления (РНП), предпочтительнее, чем прерывистое воздействие высоких доз (Pittas et al., 2021). Метаанализ 368 исследований показал, что при приеме витамина D в дозе 100000–1000000 МЕ однократно 1 раз в месяц, практически всегда отсутствовал клинический эффект (Торшин и др., 2021).

ДОЗОВРЕМЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВМК

Между уровнем потребления микронутриентов и сроком достижения устойчивого повышения их концентрации в крови наблюдается обратная зависимость (Коденцова, Вржесинская, 2006в). Чем меньше доза витамина, тем более длительный срок необходим для устранения витаминной недостаточности.

В табл. 1 представлены сведения о продолжительности приема ВМК с различным содержанием витаминов, необходимым для статистически значимого ($p \leq 0,05$) повышении уровня витамина в крови, собранной натощак после ночного перерыва.

Таблица 1. Периоды приема ВМК, содержащих витамины в дозе около 100% от РНП, обеспечивающие достижение уровня в крови, соответствующего адекватной обеспеченности организма и периоды «вымывания» витаминов после прекращения приема ВМК

Витамин	Период приема ВМК, обеспечивающий достижение уровня в крови, соответствующего адекватной обеспеченности, недели	Период «вымывания» после прекращения приема ВМК, недели
Витамин D	12–20 (Коденцова, Рисник, 2022)	8–12 (Todd et al., 2016; Ganie et al., 2023)
Витамины группы B	4–6 (Коденцова, Вржесинская, 2006в)	1–3 (Лукоянова и др., 1999; Han et al., 2023)
Витамины A и E	4–6 (Коденцова, Вржесинская, 2006в)	2–3 (Лукоянова и др., 1999)
Витамин K ₂	6 (Knapen et al., 2016)	2 (Knapen et al., 2016)

Дополнительный прием витамина D в дозе 10,1 и 13,1 мкг/сут в форме жевательных таблеток обеспечил достижение концентрации 25(OH)D > 25 и > 30 нмоль/л у 97,5% здоровых подростков ($n = 110$) в возрасте 14–18 лет, живущих в Великобритании, через 20 недель (Mortensen et al., 2016).

Прием многокомпонентного ВМК, содержащего все 13 витаминов в дозе $\geq 100\%$, 10 минеральных веществ, 5 витаминоподобных соединений, ПНЖК (ДГК+ЭПК), флавоноиды, глута-

мин, экстракт женьшеня (100 мг), экстракт гинкго билоба (80 мг) в течение 12 недель привел к увеличению концентрации в плазме крови мужчин и женщин ($n = 250$) витаминов A, C, D и E (по сравнению с контрольной группой плацебо ($n = 35$) (Nenseth et al., 2021).

Анализ данных литературы показывает, что для повышения концентрации витаминов в крови требуется время, причем для каждого витамина оно разное.

«ВЫМЫВАНИЕ» ВИТАМИНОВ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ПРИЕМА ВМК

После прекращения дополнительного приема ВМК происходит «вымывание» витаминов (wash-out), то есть снижение концентрации в крови и возврат к исходной обеспеченности до начала приема ВМК. В табл. 1 суммированы данные о продолжительности периода вымывания для некоторых витаминов.

Суточная секреция витаминов с грудным молоком является неинвазивным способом оценки обеспеченности кормящих женщин витаминами (Коденцова, Вржесинская, 2006). Ранее нами было показано, что после прекращения сразу после родов приема ВМК женщинами, принимавшими ВМК в течение всей беременности, суточное выделение витаминов А, Е, В₁ и В₂ с грудным молоком через 2-3 недели снизилось и не отличалось от уровня секреции у женщин, не принимавших ВМК (Лукоянова и др., 1999). Недавно этот факт нашел подтверждение в исследованиях других авторов, обнаруживших, что уже через одну неделю после отказа от приема ВМК концентрация витаминов группы В (В₁, В₂, В₆, РР, В₉) в грудном молоке не отличалась от концентрации в молоке женщин, не принимавших ВМК во время беременности (Han et al., 2023). В тоже время после приема ВМК, содержащего витамины D и группы В, в прекоцептуальный период и во время беременности, но прекративших прием после рождения ребенка, концентрация витамина D в грудном молоке оставалась повышенной \approx на 20% в течение 12 недель лактации по сравнению с концентрацией в молоке женщин контрольной группы, не принимавших ВМК (Han et al., 2023). Таким образом, для разных витаминов срок «вымывания» разный, но для большинства из них, особенно водорастворимых, достаточно короткий.

В перекрестных исследованиях по оценке эффективности приема ВМК в сравнении с плацебо обычно используемый период «вымывания» после отмены приема ВМК варьирует от 1 недели (Li et al., 2013) до 4 недель в случае цинка (Gunanti et al., 2016). Период снижения концентрации (полураспада) β -каротина в плазме крови после прекращения приема каротиноидов варьирует от 1 до 11 сут, период полувыведения лютеина составляет 4,6–14,5 сут, зеаксантина – 5,6–12 сут (Moran et al., 2018).

После начала приема ВМК, содержащего микронутриенты в дозе, составляющей около

100% от РНП, концентрация в крови, собранной натощак, повышается, достигая максимума для витаминов группы В в течение 4-6 недель, витамина D – в течение 12–20 недель. После прекращения приема ВМК происходит «вымывание», которое можно образно представить в виде скатывания на санках с крутой снежной горки в случае витаминов группы В (в течение до 2 недель) и с более пологой горки в случае витамина D (до 12 недель).

В реальных условиях недостаток витаминов той или иной степени организм человека ощущает ежедневно в течение всего года; как только прием ВМК прекращается, в питании сразу же опять не хватает микронутриентов. Продолжительности приема 1 мес., особенно в случае ВМК с низким содержанием микронутриентов, может быть недостаточной для коррекции их дефицита. Даже если после курсового приема ВМК организм достигает нормальной обеспеченности, то после отмены ВМК сразу же начинается «вымывание» витаминов из организма, вследствие чего через 2-3 недели уровень витаминов в организме снижается до исходного, то есть вновь возникает дефицит. Поскольку у населения имеется одновременный дефицит нескольких витаминов (полигиповитаминоз) и минеральных веществ (множественная микронутриентная недостаточность), а все микронутриенты связаны между собой в метаболические сети (Коденцова, Рисник, 2020), научно обоснованным является постоянный прием ВМК, а не отдельных микронутриентов. Это означает, что часто практикуемые врачами рекомендации курсового приема ВМК могут не достигнуть своей цели по устранению витаминной недостаточности (табл. 2).

В настоящее время можно считать доказанным преимущество использования в питании беременных женщин ВМК по сравнению с приемом одного из витаминов (фолиевая кислота или витамин D) и железа (Коденцова, Рисник, 2021; Коденцова и др., 2022). Согласно рекомендациям 2019 г. Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO – Federation of Gynecology and Obstetrics), всем женщинам в периконцептуальный период и в течение всей беременности необходимо ежедневно рутинно принимать ВМК, специально предназначенные для беременных женщин и содержащие стандартные дозы микронутриентов, соответствующие физиологической потребности организма женщины в этом физиологическом состоянии (FIGO Committee Report...

2019). В рекомендациях отмечается, что ВМК, предназначенные для беременных женщин, обычно включающие 13–15 различных микронутриентов, должны обязательно содержать 400–600 мкг фолиевой кислоты, 250–600 МЕ витамина D₃, 30 мг элементарного железа (при анемии совместно с витамином С), 150 мкг йода, не более 1500 МЕ витамина А в форме β-каротина, а также цинк. Рекомендуется также обязательно использовать йодированную соль.

Ранее предложенная (Коденцова, Вржесинская, 2011) универсальная научно обоснованная схема эффективного применения ВМК с различным содержанием микронутриентов заключается в курсовом приеме ВМК с высоким (200–300% от

РНП) содержанием микронутриентов для более быстрого устранения микронутриентной недостаточности особенно после перенесенной болезни или приема антибиотиков, а затем переходе на постоянный прием ВМК с дозами, содержащими 50–100% от РНП дефицитных микронутриентов. Эта схема не только не утратила силы, но и получила новые доказательства своей правильности.

ПОЛЬЗА ОТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ВМК

Основные положения, представленные в данной статье, подтверждены современными примерами эффективного применения ВМК (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность приема многокомпонентных ВМК

Группа лиц	Состав ВМК, дозы, % от РНП (Методические рекомендации..., 2021) или (АУП (Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования..., 2010))	Срок	Эффект
Пожилые лица старше 55 лет	11 микронутриентов: А – 70, Е – 300, D ₃ – 67, В ₆ – 330, В ₂ – 320, В ₉ – 100, С – 1000, Fe – 35, Cu – 90, Zn – 67, Se – 157	12 недель	Концентрация в плазме крови витамина С ↑, Zn ↑, 25(OH)D ↑ по сравнению с группой плацебо, субъективное уменьшение тяжести заболеваний, возникших в период исследований, и их продолжительности примерно на 70% с 6,43 ± 1,71 до 2,29 ± 0,77 дней (Fantacone et al., 2020)
Здоровые женщины 21–40 лет, через 5 ± 2 дня после менструации	9 микронутриентов: D ₃ – 330, Е – 67, K ₂ – 75, В ₉ – 120, В ₁₂ – 89, Fe – 44, Mg – 12, В – 50, ω-3 ПНЖК – 16	12 недель	Уровень в плазме крови 25(OH)D ↑ на 43,7%, частота недостатка витамина D ↓ с 78% до 30%, фолат сыворотки крови ↑, ПНЖК в эритроцитах ↑, ХС ЛПВП ↑ (Osburn et al., 2021)
Дети 9–13 лет	12 витаминов и 5 минералов: 100%	6 недель, 5 раз в неделю	Уровень витаминов в крови ↑, общий ХС ↓, ХС-ЛПНП ↓, глюкоза натощак ↓ (Mathias et al., 2018)
Пациенты	6 витаминов и витаминоподобные вещества: С – 84, Е – 50, В ₂ – 33, В ₆ – 30, PP – 30, А – 11, Mn – 5, Zn – 5, Se – 5, таурин – 50, кофеин – 50, янтарная кислота – 10	6 недель (начиная с момента заболевания COVID-19, через 2 недели реконвалесценции)	Колебания температуры ↓, потливость ↓, головные боли ↓, одышка ↓ (Пилат и др., 2021)

Примечание: РНП – рекомендуемая норма потребления, АУП – адекватный уровень потребления, ХС – холестерин, ↓ – уменьшение, ↑ – увеличение.



Рисунок. Факторы, влияющие на биодоступность и эффективность ВМК

Ранее в ходе сравнения эффективности, оцениваемой по концентрации витаминов в плазме крови и показателям обеспеченности железом (концентрация в сыворотке крови железа и ферритина, общая железосвязывающая способность, гемоглобин и др.) приема детьми школьного возраста в течение 6 недель ВМК разного состава было показано, что наличие наряду с железом в составе ВМК других минеральных веществ (I, Zn, Mg) оказывает более выраженный эффект на обеспеченность организма железом даже при его более низких дозах (Коденцова и др., 2004).

Прием пациентами ($n = 36$) с момента заболевания COVID-19 специализированного пищевого продукта в форме киселя, содержащего порошки клубники, черноплодной рябины, яблока, овсяную муку, крахмал картофельный, свекольный сок, загуститель и витаминный комплекс (5 витаминов (E, B₂, B₆, PP, C) в дозе 30–84% от РНП, витамин А (11% РНП), незначительные количества марганца, цинка и селена (5% от РНП), а также таурин, кофеин и янтарная кислота) в период реконвалесценции через 2 недели после перенесенного заболевания уменьшил частоту проявления симптомов (слабость, колебания температуры, потливость, голов-

ные боли, одышка) по сравнению с частотой этих симптомов в группе лиц ($n = 247$), не принимавших продукт (Пилат и др., 2021).

Ожидать выраженного эффекта приема ВМК на микронутриентный статус организма следует примерно через 6–12 недель.

Таким образом, можно схематично представить факторы, от которых зависит биодоступность и эффективность ВМК (рисунок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для большей части населения России независимо от возраста и места проживания в течение всего года характерна множественная микронутриентная недостаточность – одновременное недостаточное содержание в пище витаминов D, группы B, кальция, магния, цинка, йода. Дефицит одних микронутриентов тормозит усвоение других (дефицит витаминов группы B и/или Ca и Mg затрудняет устранение дефицита витамина D). Витамины в организме взаимодействуют между собой, поэтому их необходимо применять не индивидуально, а именно в форме ВМК для проявления их синергетического действия.

Для оптимизации витаминного статуса организма путем приема ВМК, содержащих витамины в дозах, соответствующих 100% РНП, требуется достаточно длительное время (до нескольких месяцев). Обязательными компонентами ВМК должны быть витамин D, витамины группы B, кальций, магний, цинк, йод. Мировой тренд – производство и использование многокомпонентных ВМК.

После прекращения дополнительного приема ВМК происходит достаточно быстрое (от одной до нескольких недель) «вымывание» (wash-out) витаминов, то есть снижение концентрации в крови и возврат к исходной обеспеченности до начала приема ВМК.

Постоянный прием ВМК служит надежной профилактикой заболеваний, обусловленных дефицитом витаминов.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Леоненко С.Н., Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Сото С.Х., Сокольников А.А., Шевякова Л.В., Жилинская Н.В. Влияние обогащения рациона крыс инулином на усвоение некоторых витаминов и минеральных веществ. *Микроэлементы в медицине*. 2021, 22(3): 47–57. DOI: 10.19112/2413-6174-2021-22-3-47-57.

Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Фарматека*. 2015; (1 (294)): 28–35.

Доскина Е.В. Роль различных форм витамина D в лечении пациентов с дефицитом витамина D (клинический случай). *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*, 2021; 10 (2): 123–129. 10.33029/2304-9529-2021-10-2-123-129.

Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (Глава II. Раздел 1. Требования безопасности и пищевой ценности пищевой продукции), утверждены Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. N 299.

Коденцова В.М., Буцкая Т.В., Ладодо О.Б., Рисник Д.В., Макарова С.Г., Олина А.А., Мошкина Н.А. Прием витаминно-минеральных комплексов во время беременности необходим: сравнительный анализ действующих рекомендаций. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(2): 136–147. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-136-147.

Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: типы, способы приема, эффективность. *Вопросы питания*. 2006а; 75 (5): 34–44.

Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза – эффект. *Вопросы питания*. 2006в; (1): 30–39.

Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Научно обоснованные подходы к выбору и дозированию витаминно-минеральных комплексов. *Традиционная медицина*. 2011; (5): 351–357.

Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Оценка витаминного статуса кормящих женщин по содержанию витаминов в грудном молоке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006г; 141 (3): 297–301. DOI: 10.1007/s10517-006-0161-9.

Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Типы витаминно-минеральных комплексов, способы их приема и эффективность. *Микроэлементы в медицине*. 2006б; 7 (3): 1–15.

Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Трофименко А.В. Использование в питании детей витаминно-минеральных комплексов и пищевых продуктов, обогащенных железом и витаминами: соотношение эффективности и безопасности. *Микроэлементы в медицине*. 2004; 5(2): 15–22.

Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витамин D – алиментарный фактор профилактики заболеваний, обусловленных его дефицитом. *Медицинский совет*. 2022; 16(6): 70–80; <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-181-191>.

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.

Коденцова В.М., Рисник Д.В. Мультимикронутриентные комплексы в питании беременных женщин: критический разбор результатов исследований. *Медицинский алфавит. Диетология и нутрициология*. 2021; 22(1): 68–74. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-21-68-74.

Коденцова В.М., Рисник Д.В., Бессонов В.В. Соединения железа для обогащения пищевых продуктов: сравнительный анализ эффективности. *Микроэлементы в медицине*. 2023; 24 (1): 10–19. DOI: 10.19112/2413-6174-2023-24-1-10-19.

Лукоянова О.Л., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Харитончик Л.А. Зависимость витаминного состава грудного молока женщин от приема поливитаминных препаратов в период беременности и лактации. *Вопросы питания*. 1999; (4): 24–26.

Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. *Практическая медицина*. 2014; 09(14). *Педиатрия*; <http://mfvt.ru/metabolizm-vitamina-d-i-puti-realizacii-ego-osnovnyx-funkcij/>.

Маргиева Т.В., Зимица Е.П., Бакович Е.А., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Яхьева Г.Т., Кожевникова О.В. Эффективность профилактики рахита у грудных детей при использовании масляного раствора витамина D: результаты краткосрочного сравнительного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 299–302. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1581.

Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации". 2021.

Орлова С.В., Никитина Е.А., Батышева Т.Т., Алексеева М.В. Формы выпуска биологически активных добавок к пище. Плюсы и минусы. *Медицинский алфавит*. 2023; (29): 68–72; <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-29-68-72>.

Пилат Т.Л., Алексеенко С.Н., Крутова В.А., Акимов М.Ю., Радыш И.В., Умнова Т.Н., Истомин А.В., Гордеева Е.А., Коростелева М.М., Ханферьян Р.А. Проблемы питания больных с COVID-19-вирусной инфекцией и возможности нутритивной коррекции нарушений. *Медицинский совет*. 2021;(4):144–154. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-144-154.

Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетрашвили Н.К. Об эффективных и безопасных дозировках витамина D3: мегаанализ клинически результативных исследований как основа доказательности. *Медицинский совет*. 2021; (13): 112–120; <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-112-120>.

Ших Е.В., Раменская Г.В., Сычев Д.А. Связь фармакокинетики с фармакодинамикой. *Справочник поликлинического врача* 2005; 4 (4).

Ших Е.В., Тихомиров С.В., Зайцева Т.А., Сегедина Е.М., Трейвиш Л.С. Анализ эффективности применения различных режимов дозирования и форм холекальциферола у пациентов с нарушением репродуктивной функции. *Доктор.Ру*. 2019; 4 (159): 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-54-58.

Anfinsen Å.M., Rosendahl-Riise H., Nygård O., Tell G.S., Ueland P.M., Ulvik A., McCann A., Dierkes J., Lysne V. Exploratory analyses on the effect of time since last meal on concentrations of amino acids, lipids, one-carbon metabolites, and vitamins in the Hordaland Health Study. *Eur J Nutr*. 2023; 62(7): 3079–3095. DOI: 10.1007/s00394-023-03211-y.

Balachandhar R., Pullakhandam R., Kulkarni B., Sachdev H.S. Relative Efficacy of Vitamin D2 and Vitamin D3 in improving Vitamin D status: Systematic review and meta-Analysis. *Nutrients*. 2021; 13(10): 3328. DOI: 10.3390/nu13103328.

Bielik V., Kolisek M. Bioaccessibility and Bioavailability of Minerals in Relation to a Healthy Gut Microbiome. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(13): 6803. DOI: 10.3390/ijms22136803.

- Fantacone M.L., Lowry M.B., Uesugi S.L., Michels A.J., Choi J., Leonard S.W., Gombart S.K., Gombart J.S., Bobe G., Gombart A.F. The effect of a multivitamin and mineral supplement on immune function in healthy older adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *Nutrients*. 2020; 12(8): 2447. DOI: 10.3390/nu12082447.
- FIGO Committee Report. Good clinical practice advice: Micronutrients in the periconceptional period and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 144: 317–321; <https://doi.org/10.1002/ijgo.12739>.
- Ganie M.A., Sidana S., Baba M.S., Sahar T., Rashid A., Asrar M.M., Marwaha R.K., Wani I.A., Misgar R.A., Wani I.A. Efficacy and safety of various oral regimens (three oral doses) and schedules (daily v. monthly) of cholecalciferol in North Indian adults with low vitamin D status: evidence from a randomized controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2023; 129(10): 1732–1739. DOI: 10.1017/S0007114522002641.
- Gregory J.F. 3rd. Accounting for differences in the bioactivity and bioavailability of vitamins. *Food Nutr Res*. 2012; 56. DOI: 10.3402/fnr.v56i0.5809.
- Gunanti I.R., Al-Mamun A., Schubert L., Long K.Z. The effect of zinc supplementation on body composition and hormone levels related to adiposity among children: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2016; 19(16): 2924–2939. DOI: 10.1017/S1368980016001154.
- Han S.M., Huang F., Derraik J.G., Vickers M. H., Devaraj S., Redeuil K., ... & Han Z. A micronutrient supplement during pre-conception and pregnancy increases human milk vitamin D but not B vitamin concentrations. *Clinical Nutrition*. 2023; 42(12): 2443–2456; <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.09.009>.
- Hurrell R.F. Iron Fortification Practices and Implications for Iron Addition to Salt. *J. Nutr*. 2021; 151(Suppl 1): 3S–14S. DOI: 10.1093/jn/nxaa175.
- Indika N.R., Frye R.E., Rossignol D.A., Owens S.C., Senarathne U.D., Grabrucker A.M., Perera R., Engelen M.P.K.J., Deutz N.E.P. The Rationale for Vitamin, Mineral, and Cofactor Treatment in the Precision Medical Care of Autism Spectrum Disorder. *J Pers Med*. 2023; 13(2): 252. DOI: 10.3390/jpm130.
- Knapen M.H., Braam L.A., Teunissen K.J., Van't Hoofd C.M., Zwijsen R.M., van den Heuvel E.G., et al. Steady-state vitamin K2 (menaquinone-7) plasma concentrations after intake of dairy products and soft gel capsules. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70(7): 831–836. DOI: 10.1038/ejcn.2016.3.
- Ko J., Yoo C., Xing D., Gonzalez D.E., Jenkins V., Dickerson B., Leonard M., Nottingham K., Kendra J., Sowinski R., Rasmussen C.J., Kreider R.B. Pharmacokinetic Analyses of Liposomal and Non-Liposomal Multivitamin/Mineral Formulations. *Nutrients*. 2023 Jul 7; 15(13): 3073. DOI: 10.3390/nu15133073.
- Li X., Huang W.X., Lu J.M., Yang G., Ma F.L., Lan Y.T., et al. Effects of a multivitamin/ multimineral supplement on young males with physical overtraining: a placebocontrolled, randomized, double-blinded cross-over trial. *Biomed Environ Sci*. 2013; 26(7): 599–604. DOI: 10.3967/0895-3988.2013.07.012.
- Mathew A.A., Panonnummal R. 'Magnesium' - the master cation-as a drug-possibilities and evidences. *Biometals*. 2021; 34(5): 955–986. DOI: 10.1007/s10534-021-00328-7.
- Mathias M.G., Coelho-Landell C.D. A., Scott-Boyer M.P., Lacroix S., Morine M.J., Salomao R.G., Monteiro J.P. 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.
- Moran N.E., Mohan E.S., Hason N., Erdman Jr J.W., Johnson E.J. Intrinsic and extrinsic factors impacting absorption, metabolism, and health effects of dietary carotenoids. *Adv Nutr*. 2018; 9(4): 465–492. DOI: 10.1093/advances/nmy025.
- Mortensen C., Damsgaard C.T., Hauger H., Ritz C., Lanham-New S.A., Smith T.J., Hennessy Á., Dowling K., Cashman K.D., Kiely M., et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4–8 y: A randomized, controlled, dose-response trial. *Am. J. Clin. Nutr*. 2016; 104: 1310–1317. DOI: 10.3945/ajcn.116.136697.
- Nenseth H.Z., Sahu A., Saatcioglu F., Osguthorpe S. A Nutraceutical Formula Is Effective in Raising the Circulating Vitamin and Mineral Levels in Healthy Subjects: A Randomized Trial. *Front Nutr*. 2021; 8: 703394. DOI: 10.3389/fnut.2021.
- Osburn S.C., Roberson P.A., Medler J.A., Shake J., Arnold R.D., Alamdari N., et al. Effects of 12-Week Multivitamin and Omega-3 Supplementation on Micronutrient Levels and Red Blood Cell Fatty Acids in Pre-menopausal Women. *Front Nutr*. 2021; 8: 610382. DOI: 10.3389/fnut.2021.610382.
- Piskin E., Cianciosi D., Gulec S., Tomas M., Capanoglu E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega*. 2022; 7(24): 20441–20456. DOI: 10.1021/acsomega.2c01833.
- Pittas A.G., Jorde R., Kawahara T., Dawson-Hughes B. Response to Letter to the Editor from Dalan: “Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D?”. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021; 106(4): 1928–1929. DOI:10.1210/clinem/dgaa971.
- Shah N.D., Limketkai B.N. The use of medium-chain triglycerides in gastrointestinal disorders. *Pract. Gastroenterol*. 2017; 41: 20–28.
- Šimoliūnas E., Rinkūnaitė I., Bukelskienė Ž., Bukelskienė V. Bioavailability of different vitamin D oral supplements in laboratory animal model. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(6): 265. DOI: 10.3390/medicina55060265.
- Tinsley G.M., Harty P.S., Stratton M.T., Siedler M.R., Rodriguez C. Liposomal Mineral Absorption: A Randomized Crossover Trial. *Nutrients*. 2022;14(16):3321. DOI: 10.3390/nu14163321.
- Todd J., McSorley E., Pourshahidi L., Madigan S., Laird E., Healy M., Magee P. Vitamin D3 supplementation in healthy adults: A comparison between capsule and oral spray solution as a method of delivery in a wintertime, randomised, open-label, cross-over study. *British Journal of Nutrition*. 2016; 116(8): 1402–1408. DOI: 10.1017/S000711451600347.
- Zakrzewska Z., Zawartka A., Schab M., Martyniak A., Skoczeń S., Tomasik P.J., et al. Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics in the Prevention and Treatment of Anemia. *Microorganisms*. 2022; 10: 1330. DOI: 10.3390/microorganisms10071330.

BIOAVAILABILITY AND EFFECTIVENESS OF VITAMIN-MINERAL SUPPLEMENTS

V.M. Kodentsova¹, D.V. Risnik², Kh.Kh. Sharafetdinov^{1,3,4}

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

² Faculty of Biology, Moscow State University M.V. Lomonosov, Lenin Mountains, 1, p. 12, 119234, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barrikadnaya str., 2/1-1, 125993, Moscow, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Trubetskaya str., d. 8, p. 2, 119991, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT. To replenish insufficient consumption of micronutrients and optimize the micronutrient status vitamin-mineral supplement (VMS) are used.

The purpose of the review is to identify factors influencing the effectiveness and bioavailability of vitamins and minerals when taking VMS.

Results. The bioavailability of a micronutrient is the proportion of it that is not only absorbed in the intestine, but is also used for physiological functions. When applied to micronutrient fortified foods and VMS, efficacy is largely equivalent to the bioavailability of the specific micronutrient contained within it, although ultimately reflects its bioavailability from the entire diet. The bioavailability of mineral elements depends on the chemical compound used, vitamins - on the vitamin included in the VMS, the nature of the carrier used, and the form of the VMS. To optimize the body's vitamin status by taking VMS containing vitamins in doses corresponding to 100% of the recommended daily intake, a fairly long period of time (up to several months) is required. After stopping additional use of VMS, a "wash-out" of vitamins occurs for one to several weeks, i.e. blood concentration decreases and returns to the original state of deficiency.

Conclusion. Scientifically justified is the constant intake of VMS, and not individual micronutrients. The decisive factors for the effectiveness of VMS are the composition, doses of micronutrients approaching 100% of the recommended daily intake, the use of micronutrients with good bioavailability, and the duration of VMS administration.

KEYWORDS: vitamin-mineral supplement, bioavailability, effectiveness, evaluation criteria.

For citation: Kodentsova V.M., Risnik D.V., Sharafetdinov Kh.Kh. Bioavailability and effectiveness of vitamin-mineral supplements. *Trace elements in medicine.* 2024;25(1):3-15. DOI: 10.19112/2413-6174-2024-25-1-3-15

REFERENCES

Anfinsen Å.M., Rosendahl-Riise H., Nygård O., Tell G.S., Ueland P.M., Ulvik A., McCann A., Dierkes J., Lysne V. Exploratory analyses on the effect of time since last meal on concentrations of amino acids, lipids, one-carbon metabolites, and vitamins in the Hordaland Health Study. *Eur J Nutr.* 2023; 62(7): 3079–3095. DOI: 10.1007/s00394-023-03211-y.

Balachandrar R., Pullakhandam R., Kulkarni B., Sachdev H.S. Relative Efficacy of Vitamin D2 and Vitamin D3 in improving Vitamin D status: Systematic review and meta-Analysis. *Nutrients.* 2021; 13(10): 3328. DOI: 10.3390/nu13103328.

Beketova N.A., Kodentsova V.M., Leonenko S.N., Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., Soto S.Kh., Sokolnikov A.A., Shevyakova L.V., Zhilinskaya N.V. Influence of enrichment of the rat diet with inulin on the assimilation of certain vitamins and minerals Trace elements in medicine. 2021; 22(3): 47–57. DOI: 10.19112/2413-6174-2021-22-3-47-57 [in Russ.].

Bielik V., Kolisek M. Bioaccessibility and Bioavailability of Minerals in Relation to a Healthy Gut Microbiome. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13): 6803. DOI: 10.3390/ijms22136803.

Doskina E.V. The role of various forms of vitamin D in the treatment of patients with vitamin D deficiency (clinical case). *Endocrinology: News. Opinions. Teaching.* 2021.10 (2): 123–129. 10.33029 / 2304-9529-2021-10-2-123-129 [in Russ.]

Fantacone M.L., Lowry M.B., Uesugi S.L., Michels A.J., Choi J., Leonard S.W., Gombart S.K., Gombart J.S., Bobe G., Gombart A.F. The effect of a multivitamin and mineral supplement on immune function in healthy older adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *Nutrients.* 2020; 12(8): 2447. DOI: 10.3390/nu12082447.

FIGO Committee Report. Good clinical practice advice: Micronutrients in the periconceptional period and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 144: 317–321; <https://doi.org/10.1002/ijgo.12739>.

Ganie M. A., Sidana S., Baba M. S., Sahar T., Rashid A., Asrar M. M., Marwaha R.K., Wani I.A., Misgar R.A., Wani I.A. Efficacy and safety of various oral regimens (three oral doses) and schedules (daily v. monthly) of cholecalciferol in North Indian adults with low vitamin D status: evidence from a randomized controlled trial. *British Journal of Nutrition.* 2023; 129(10): 1732–1739. DOI: 10.1017/S0007114522002641.

Gregory J.F. 3rd. Accounting for differences in the bioactivity and bioavailability of vitamins. *Food Nutr Res.* 2012; 56. DOI: 10.3402/fnr.v56i0.5809.

- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V. Features of the pharmacology of the water-soluble form of vitamin D based on micelles. *Pharmateca*. 2015; (1 (294)): 28–35 [in Russ.]
- Gunanti I.R., Al-Mamun A., Schubert L., Long K.Z. The effect of zinc supplementation on body composition and hormone levels related to adiposity among children: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2016; 19(16): 2924–2939. DOI: 10.1017/S1368980016001154.
- Han S.M., Huang F., Derraik J.G., Vickers M.H., Devaraj S., Redeuil K., et al. A micronutrient supplement during preconception and pregnancy increases human milk vitamin D but not B vitamin concentrations. *Clinical Nutrition*. 2023; 42(12): 2443–2456; <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.09.009>
- Hurrell R.F. Iron Fortification Practices and Implications for Iron Addition to Salt. *J. Nutr*. 2021; 151(Suppl 1): 3S–14S. DOI: 10.1093/jn/nxaa175.
- Indika N.R., Frye R.E., Rossignol D.A., Owens S.C., Senarathne U.D., Grabrucker A.M., Perera R., Engelen M.P.K.J., Deutz N.E.P. The Rationale for Vitamin, Mineral, and Cofactor Treatment in the Precision Medical Care of Autism Spectrum Disorder. *J Pers Med*. 2023; 13(2): 252. DOI: 10.3390/jpm130.
- Knapen M.H., Braam L.A., Teunissen K.J., Van't Hoofd C.M., Zwijsen R.M., van den Heuvel E.G., et al. Steady-state vitamin K2 (menaquinone-7) plasma concentrations after intake of dairy products and soft gel capsules. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70(7): 831–836. DOI: 10.1038/ejcn.2016.3.
- Ko J., Yoo C., Xing D., Gonzalez D.E., Jenkins V., Dickerson B., Leonard M., Nottingham K., Kendra J., Sowinski R., Rasmussen C.J., Kreider R.B. Pharmacokinetic Analyses of Liposomal and Non-Liposomal Multivitamin/Mineral Formulations. *Nutrients*. 2023; 15(13): 3073. DOI: 10.3390/nu15133073.
- Kodentsova V.M., Butskaya T.V., Ladodo O.B., Risnik D.V., Makarova S.G., Olina A.A., Moshkina N.A. Administration of multivitamin and mineral complexes during pregnancy is necessary: comparison of current guidelines. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022; 17(2): 136–147. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-136-147 [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.].
- Kodentsova V.M., Risnik D.V. Multimicronutrient supplements in nutrition of pregnant women: critical analysis of research results. *Medical Alphabet. Dietetic and Nutrition*. 2021; 22 (1): 68–74. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-21-68-74 [in Russ.].
- Kodentsova V.M., Risnik D.V. Vitamin D – an alimentary factor in the prevention of diseases caused by its deficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022; 16(6): 70–80; <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-> [in Russ.].
- Kodentsova V.M., Risnik D.V., Bessonov V.V. Iron compounds for food fortification: comparative analysis of efficiency. *Trace elements in medicine*. 2023; 24 (1): 10–19. DOI: 10.19112/2413-6174-2023-24-1-10-19 [in Russ.].
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Types of vitamin-mineral complexes, the methods of their reception and efficiency. *Mikroelementy v meditsine = Trace elements in medicine*. 2006b. 7 (3): 1–15 [in Russ.].
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-mineral complexes: types, methods of administration, effectiveness. *Voprosy pitaniia. Problems of Nutrition*. 2006a. 75(5): 34–44 [in Russ.].
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Trofimenko A.V. The use of vitamin-mineral complexes and food products enriched with iron and vitamins in children's nutrition: the relationship between effectiveness and safety. *Mikroelementy v meditsine = Trace elements in medicine*. 2004; 5 (2): 15–22 [in Russ.].
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Multivitamin-mineral complexes «dosa – effect» correlation. *Voprosy pitaniia. Problems of Nutrition*. 2006v; 75 (1): 30–39 [in Russ.].
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Science-based approaches to the selection and dosage of vitamin and mineral complexes. *Traditional Medicine*. 2011; (5): 351–357 [in Russ.].
- Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA. Evaluation of the vitamin status in nursing women by vitamin content in breast milk. *Bull Exp Biol Med*. 2006g; 141(3): 323–327 [in Russ.].
- Li X., Huang W.X., Lu J.M., Yang G, Ma F.L., Lan Y.T. Effects of a multivitamin/multimineral supplement on young males with physical overtraining: a placebocontrolled, randomized, double-blinded cross-over trial. *Biomed Environ Sci*. 2013; 26(7): 599–604. DOI: 10.3967/0895-3988.2013.07.012.
- Lukoianova O.L., Vrzhesinskaia O.A., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Kharitonchik L.A. Dependence of vitamin composition of breast milk on multivitamin intake during pregnancy and lactation. *Voprosy pitaniia. Problems of Nutrition*. 1999; 68(4): 24–26 [in Russ.].
- Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. Metabolism of vitamin D and means of its main functions' implementation. *Practical medicine* 2014.09 (14) *Pediatrics* <http://mfvt.ru/metabolizm-vitamina-d-i-puti-realizacii-ego-osnovnyx-funkcij/> [in Russ.]
- Margieva T.V., Zimina E.P., Bakovich E.A., Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Yakhieva G.T., Kostyushina I.S., Kojevnikova O.V. The Efficacy of Preventing Rachitis in Babies by Using Vitamin D Solutio Oleosa: the Results of a Short-Term Comparative Investigation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 299–302. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1581 [in Russ.].
- Mathew A.A., Panonnummal R. 'Magnesium'-the master cation-as a drug-possibilities and evidences. *Biomaterials*. 2021; 34(5): 955–986. DOI: 10.1007/s10534-021-00328-7.
- Mathias M.G., Coelho-Landell C.D. A., Scott-Boyer M.P., Lacroix S., Morine M.J., Salomao R.G., Monteiro J.P. 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.

Methodological recommendations MR 2.3.1.0253-21 "Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation". 2021 [in Russ.].

Moran N.E., Mohn E.S., Hason N., Erdman Jr J.W., Johnson E.J. Intrinsic and extrinsic factors impacting absorption, metabolism, and health effects of dietary carotenoids. *Adv Nutr.* 2018; 9(4): 465–492. DOI: 10.1093/advances/nmy025.

Mortensen C., Damsgaard C.T., Hauger H., Ritz C., Lanham-New S.A., Smith T.J., Hennessy Á., Dowling K., Cashman K.D., Kiely M., et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4–8 y: A randomized, controlled, dose-response trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 104: 1310–1317. DOI: 10.3945/ajcn.116.136697.

Nenseth H.Z., Sahu A., Saatcioglu F., Osguthorpe S. A Nutraceutical Formula Is Effective in Raising the Circulating Vitamin and Mineral Levels in Healthy Subjects: A Randomized Trial. *Front Nutr.* 2021; 8: 703394. DOI: 10.3389/fnut.2021.

Orlova S.V., Nikitina E.A., Batysheva T.T., Alekseeva M.V. Forms of food supplements. Advantages and disadvantages. *Medical alphabet.* 2023;(29):68-72. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-29-68-72> [in Russ.].

Osburn S.C., Roberson P.A., Medler J.A., Shake J., Arnold R.D., Alamdari N., et al. Effects of 12-Week Multivitamin and Omega-3 Supplementation on Micronutrient Levels and Red Blood Cell Fatty Acids in Pre-menopausal Women. *Front Nutr.* 2021; 8: 610382. DOI: 10.3389/fnut.2021.610382.

Pilat T.L., Alekseenko S.N., Krutova V.A., Akimov M.Yu., Radysh I.V., Umnova T.N., Istomin A.V., Gordeeva E.A., Korosteleva M.M., Khanferyan R.A. Nutritional problems of patients infected with COVID-19-virus and potential for nutritional management of disorders. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2021; 4:144–154. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-144-154 [in Russ.].

Piskin E., Cianciosi D., Gulec S., Tomas M., Capanoglu E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega.* 2022; 7(24): 20441–20456. DOI: 10.1021/acsomega.2c01833.

Pittas A.G., Jorde R., Kawahara T., Dawson-Hughes B. Response to Letter to the Editor from Dalan: "Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D?". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021. 106(4), 1928–1929. DOI:10.1210/clinem/dgaa971.

Shah N.D., Limketkai B.N. The use of medium-chain triglycerides in gastrointestinal disorders. *Pract. Gastroenterol.* 2017; 41: 20–28.

Shikh E.V., Ramenskaya G.V., Sychev D.A. Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinician's Directory.* 2005; 4 (4).

Shikh E.V., Tikhomirov S.V., Zaitseva T.A., Segedina E.M., Treivish L.S. Analysis of the effectiveness of the use of various dosage regimens and forms of cholecalciferol in patients with impaired reproductive function. *Doctor.Ru.* 2019; No. 4 (159). S. 54–58. DOI: 10.31550 / 1727-2378-2019-159-4-54-58 [in Russ.].

Šimoliūnas E., Rinkūnaitė I., Bukelskienė Ž., Bukelskienė V. Bioavailability of different vitamin D oral supplements in laboratory animal model. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(6): 265. DOI: 10.3390/medicina55060265.

Tinsley G.M., Harty P.S., Stratton M.T., Siedler M.R., Rodriguez C. Liposomal Mineral Absorption: A Randomized Crossover Trial. *Nutrients.* 2022;14(16): 3321. DOI: 10.3390/nu14163321.

Todd J., McSorley E., Pourshahidi L., Madigan S., Laird E., Healy M., Magee P. Vitamin D3 supplementation in healthy adults: A comparison between capsule and oral spray solution as a method of delivery in a wintertime, randomised, open-label, crossover study. *British Journal of Nutrition.* 2016; 116(8): 1402–1408. DOI:10.1017/S000711451600347.

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetrushvili N.K. Concerning effective and safe dosages of vitamin D3: mega-analysis of clinically effective studies as a basis for actual evidence. *Медицинский совет.* 2021; (13):112–120; <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-112-120> [in Russ.].

Unified sanitary-epidemiological and hygienic requirements for products (goods) subject to sanitary-epidemiological supervision (control) (Chapter II. Section 1. Requirements for the safety and nutritional value of food products). (Adopted by The decision of the Council of the Eurasian economic Commission of May 28, 2010, No. 299). Moscow, 2010. Retrieved from <https://docs.cntd.ru/document/902249109>. Accessed May 24, 2021 [in Russ.].

Zakrzewska Z., Zawartka A., Schab M., Martyniak A., Skoczeń S., Tomasik P.J., et al. Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics in the Prevention and Treatment of Anemia. *Microorganisms.* 2022; 10: 1330. DOI: 10.3390/microorganisms10071330.