

# Витамины в питании пациентов с метаболическим синдромом

В.М. Коденцова<sup>1</sup>, Д.В. Рисник<sup>2</sup>, Х.Х. Шарафетдинов<sup>1,3,4</sup>, Д.Б. Никитюк<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Цель обзора – анализ данных, касающихся роли дефицита витаминов и каротиноидов в развитии метаболического синдрома (МС), потребления отдельных витаминов и обеспеченности витаминами пациентов с МС, а также эффективности использования в питании пациентов с МС витаминов. Обзор существующей по проблеме литературы за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Google Scholar, PubMed. Недостаток витаминов является фактором риска МС и его компонентов. Рацион питания лиц с МС характеризуется избыточной калорийностью и при этом содержит недостаточное количество большинства витаминов. Среди пациентов с МС чаще, чем среди здоровых, обнаруживаются лица со сниженной концентрацией витаминов в плазме крови. В свою очередь среди лиц с недостаточностью витаминов чаще обнаруживается МС. Наиболее часто у пациентов с МС (по уровню в крови) выявляется недостаточность витамина D, E, витаминов группы B, каротиноидов. Низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке крови связаны с повышенным риском развития МС. Обнаружена обратная ассоциативная связь между концентрацией гормональной формы витамина 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в сыворотке крови и развитием МС. У пациентов с МС соотношенная с липидами концентрация α-токоферола ниже, чем у здоровых лиц, а γ-токоферола, наоборот, выше. Прием высоких доз одного из гомологов витамина E смещает равновесие между токоферолами в плазме крови у лиц с МС. Применение редуцированных по калорийности диет на фоне лекарственной терапии приводит к дальнейшему прогрессированию полигиповитаминозов. Достаточная обеспеченность организма всеми витаминами, участвующими в образовании метаболически активных форм витаминов (D, B<sub>6</sub>, PP), является необходимым условием осуществления этими витаминами своих биологических функций. Обогащение витаминами рациона пациентов с МС должно рассматриваться как необходимый благоприятный фон его лечения. Поскольку в организме существуют функциональные связи между витаминами, целесообразно использование не отдельных витаминов, а их комплексов.

**Ключевые слова:** витамины, потребление, концентрация в плазме крови, метаболический синдром, витаминные добавки, обзор.

Для цитирования: Коденцова В.М., Рисник Д.В., Шарафетдинов Х.Х., Никитюк Д.Б. Витамины в питании пациентов с метаболическим синдромом. Обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (2): 118–125. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000097

## Vitamins in diet of patients with metabolic syndrome

V.M. Kodentsova<sup>1</sup>, D.V. Risnik<sup>2</sup>, Kh.Kh. Sharafetdinov<sup>1,3,4</sup>, D.B. Nikityuk<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim – analysis of data on the role of vitamin and carotenoid deficiency in the development of metabolic syndrome (MS), the consumption of individual vitamins and vitamin supplements, as well as estimation of the effectiveness of the use of vitamins in patients with MS. A review of the existing literature has been carried out in the databases of RINC, CyberLeninka, Google Scholar, Pubmed. The lack of vitamins is a risk factor for MS and its components. The diet of people with MS is characterized by excessive caloric content and at the same time contains an inadequate amount of most vitamins. The most frequent in patients with MS is the deficiency (blood level) of vitamin D, E, B vitamins, carotenoids. Among patients with MS, individuals with a reduced concentration of vitamins in the blood plasma are often found. In turn, among those with a deficiency of vitamins, MS is more often found. Low concentrations of 25(OH)D in the serum are associated with an increased risk of MS. An inverse association between the concentration of the hormonal form of vitamin 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in the serum and the development of MC has been found. In patients with MS, the α-tocopherol concentration associated with lipids is lower than in healthy individuals, and γ-tocopherol, on the contrary, is higher. Taking high doses of one of the vitamin E homologues shifts the balance between tocopherols in the blood plasma. Sufficient supply of the body with all vitamins involved in the formation of metabolically active forms of vitamins (D, B<sub>6</sub>, PP) is a necessary condition for the exercise of these biological functions by these vitamins. The lack of vitamins is a risk factor for MS and its components. Enrichment of the diet of patients with MS should be considered as a necessary favorable background for its treatment. Since the body has functional connections between vitamins, it is advisable to use not individual vitamins, but their complexes.

**Keywords:** vitamins, intake, concentration in blood plasma, metabolic syndrome, vitamin supplementation, review.

For citation: Kodentsova V.M., Risnik D.V., Sharafetdinov Kh.Kh., Nikityuk D.B. Vitamins in diet of patients with metabolic syndrome. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (2): 118–125. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000097

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – 1,25-дигидроксиголекальциферол

25(OH)D – 25-гидроксиголекальциферол

ДИ – доверительный интервал

МС – метаболический синдром

РНП – рекомендуемая норма физиологической потребности

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ОР – отношение шансов

Метаболический синдром (МС) включает в себя комплекс метаболических нарушений (артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, резистентность к инсулину), являющихся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа, и характеризуется наличием абдоминального ожирения, что сопровождается нарушением углеводного, липидного, пуринового обмена.

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению МС (второй пересмотр) Всероссийского научного общества кардиологов диагноз МС устанавливается при наличии абдоминального ожирения (окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин) и двух или более из следующих признаков: артериальная гипертензия (АД  $\geq$ 130/85 мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов (ТГ;  $\geq$ 1,7 ммоль/л), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП; <1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП; >3,0 ммоль/л), гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq$ 6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq$ 7,8 и  $\leq$ 11,1 ммоль/л).

В настоящее время это многофакторное состояние затрагивает 20–30% населения мира [1], и распространенность его увеличивается во всех странах. Частота выявления абдоминального ожирения среди лиц 25–45 лет в г. Новосибирске в 2013–2015 гг. составила 42,6% (41% у мужчин, 44% у женщин;  $p=0,433$ ), артериальной гипертензии – 33,5% (53% у мужчин, 21% у женщин;  $p<0,0001$ ), гипертриглицеридемии – 17,5% (26,3% у мужчин, 9,6% у женщин;  $p<0,0001$ ), снижения уровня ХС ЛПВП – 24,3% (27,7% у женщин, 20,5% у мужчин;  $p=0,023$ ), повышения ХС ЛПНП – 64,8% (66,8% у мужчин и 63,7% у женщин  $p=0,383$ ), гипергликемии – 29% (39,3% у мужчин, 20,1% у женщин;  $p<0,0001$ ) [2].

Среди факторов, влияющих на развитие МС, выделяют алиментарные, метаболические, генетические и экологические. Признанной составляющей в комплексной патофизиологии МС является окислительный стресс [1]. В последние годы накопились данные, свидетельствующие о том, что гиповитаминозы также являются фактором развития компонентов МС. Изучение связи между гиповитаминозом и развитием МС оправдано, поскольку даже умеренное снижение риска ССЗ принесет существенную пользу для здоровья населения. Цель обзора – анализ доступных данных, опубликованных за последние несколько лет, касающихся роли дефицита витаминов и каротиноидов в развитии МС, потребления отдельных витаминов и обеспеченности витаминами пациентов с МС, а также эффективности использования в питании пациентов с МС витаминов.

#### Сведения об авторах:

*Рисник Дмитрий Владимирович* – к.б.н., н.с. каф. биофизики биологического факультета ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; ORCID: 0000-0002-3389-8115

*Никитюк Дмитрий Борисович* – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. лаб. спортивной антропологии и нутрициологии, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», проф. каф. нормальной и топографической анатомии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; ORCID: 0000-0002-4968-4517

*Шарафетдинов Хайдер Хамзорович* – д.м.н., зав. отд.нием болезней обмена веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», проф. каф. диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. гигиены питания и токсикологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0001-6061-0095

## Потребление витаминов

Анализ с помощью анкетно-опросного метода среднесуточных рационов питания 117 пациентов обоего пола в возрасте 18–60 лет с МС и дисбиозом кишечника, проживающих в Санкт-Петербурге, показал, что энергетическая ценность их рациона в среднем на 930 ккал превышает физиологические нормы за счет избыточного потребления жира, насыщенных жирных кислот, холестерина и белка при одновременном недостатке витаминов А, В<sub>2</sub> и магния [3]. Изучение анкетно-опросным методом питания лиц с ССЗ и ожирением в домашних условиях показало, что потребление витаминов группы В (РР, В<sub>2</sub>, В<sub>1</sub>) не достигает рекомендуемых норм у 64–77% опрошенных [4, 5]. Недостаток в рационе витамина С имел место у 17% обследованных, витамина А – у 36,2% [4].

Аналогичные дефициты витаминов выявлены при обследовании питания пациентов с МС в других странах. Оценка потребления витаминов-антиоксидантов 184 женщинами с МС (средний возраст 57 лет) в постменопаузе, проживающими в Польше, методом 24-часового воспроизведения потребления пищи показала, что оптимальный уровень потребления витамина А имел место только у 3,62% женщин, витамина С – у 8,88%, витамина Е – у 11,41%, что оказалось значительно реже, чем в группе здоровых женщин ( $p<0,001$ ) [6]. Аналогичным образом выявлен сниженный уровень потребления витаминов А, С, Е и К, кальция, цинка и магния в питании 185 взрослых жителей Саудовской Аравии в возрасте от 19 до 60 лет с МС [7]. При изучении рациона питания анкетным способом 5800 жителей США в возрасте 20–45 лет выяснено, что у лиц с МС потребление витамина К<sub>1</sub> ниже по сравнению со здоровыми лицами [8].

Анализ рациона питания 2069 взрослых показал, что лица с низким потреблением витамина С предрасположены к развитию МС [9]. Анкетирование 123 пациентов с МС и 135 здоровых лиц, проведенное в Китае, выявило, что потребление витаминов группы В отрицательно коррелировало с развитием МС [10].

## Обеспеченность витаминами

Сравнительные обследования, проведенные в Польше, показали, что сниженный уровень витаминов А, С и Е в плазме крови у пациентов с МС наблюдался значительно чаще, чем в группе здоровых лиц (15,38% против 2,19%; 79,12% против 8,79% и 60,45% против 5,49%;  $p<0,0001$  соответственно) [6]. Аналогичная связь между обеспеченностью витамином С и наличием МС обнаружена при обследовании подростков в США: уровень аскорбиновой кислоты в крови обратно пропорционален статусу МС и концентрации мочевой кислоты [11]. Витаминный статус большинства девушек с МС, проживающих в Саратове, характеризовался дефицитом витаминов Е, С и В<sub>1</sub>, выявленным по их концентрации в крови или моче [12].

Ликопин относится к группе каротиноидов, основным его пищевым источником являются томаты и продукты их переработки, папайя и другие окрашенные овощи и фрукты. Распространенность МС значительно выше среди лиц,

#### Контактная информация:

*Коденцова Вера Митрофановна* – д.б.н., проф., зав. лаб. витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; тел.: +7(495)698-53-30; e-mail: kodentsova@ion.ru; ORCID: 0000-0002-5288-1132

у которых концентрация ликопина в сыворотке крови находилась в нижнем тертиле, по сравнению с частотой среди лиц, имеющих концентрацию ликопина во втором и третьем тертилях [13]. Концентрации каротиноидов в сыворотке крови подростков 12–19 лет США обратно связаны с наличием МС [11].

Исследование, в котором участвовало 13 196 взрослых в возрасте 20 лет и старше, показало, что более высокие концентрации ликопина в сыворотке крови ассоциированы с меньшей распространенностью МС, но только у участников с нормальной или избыточной массой тела, а не у пациентов с ожирением [13]. Более высокая концентрация ликопина в сыворотке крови ассоциируется с уменьшением риска смертности среди людей с МС. Наблюдение за 2499 участниками с МС в течение 10 лет показало, что более высокая концентрация ликопина в сыворотке крови связана с более длительной продолжительностью жизни (120,6 мес против 107,4 мес) [14]. Более низкие концентрации в сыворотке крови каротиноидов могут быть следствием окислительного стресса, вызванного МС, или непосредственно результатом недостаточного потребления фруктов и овощей и, таким образом, отражать эффект их недостаточного потребления на патогенез МС.

## Витамин D

Среди лиц с дефицитом витамина D наблюдается более высокая частота встречаемости и выраженности компонентов МС, а также повышение уровня маркеров воспаления [15].

У лиц с МС уровень витамина D в плазме крови обычно ниже, чем у здоровых, проживающих в том же регионе [15]. На фоне нормальных концентраций в сыворотке крови витаминов С, В<sub>1</sub> и В<sub>12</sub> примерно у половины пациентов с артериальной гипертензией, избыточной массой тела или ожирением обнаружен сниженный уровень транспортной формы витамина D [4].

В ряде проспективных исследований получены данные, подтверждающие, что низкие концентрации 25-гидрокси-холекальциферола (25(ОН)D) в сыворотке крови связаны с повышенным риском развития МС [16]. Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови обратно пропорционально коррелировала с окружностью талии ( $p < 0,001$ ), уровнем ТГ ( $p < 0,01$ ), глюкозы натощак ( $p < 0,01$ ) и НОМА-теста ( $p < 0,001$ ) [17]. При обследовании взрослого населения Катара также показано, что наличие МС ассоциируется с дефицитом витамина D [18].

При обследовании 4164 взрослых (средний возраст 50 лет, 58% женщин, 92% европеоидов) в течение последующих 5 лет выявлено 528 случаев (12,7%) МС, при этом у лиц с концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови в первом ( $< 18$  нг/мл) и втором (18–23 нг/мл) квантилях риск развития МС значительно выше, чем у лиц с концентрацией 25(ОН)D ( $\geq 34$  нг/мл) в самом высоком квантиле [17].

Гиповитаминоз D ассоциирован с нарушением гомеостаза глюкозы. Метаанализ 28 исследований показал, что более высокие уровни циркулирующей формы витамина D – 25(ОН)D – в сыворотке ассоциировались со снижением риска диабета на 55%, МС – на 51% и ССЗ – на 33% [19]. По данным обследования жителей Китая в возрасте 50–70 лет (1443 мужчины и 1819 женщин), сниженный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови ассоциируется с увеличенным риском развития МС и резистентности к инсулину [20]. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови обнаруживает обратно пропорциональную связь с избыточной массой тела, уровнем ТГ, отношением ТГ / ХС ЛПВП, на-

личием МС [21]. Обнаружена обратная ассоциативная связь между концентрацией гормональной формы витамина 1,25-дигидрокси-холекальциферола (1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) в сыворотке крови и развитием МС [22]. При этом у пациентов с МС на фоне недостаточности или дефицита витамина D нарушения психоэмоциональной сферы встречались чаще и были более выраженными [23].

Многие авторы обращают внимание на то, что низкий уровень витамина D в крови и ожирение практически одновременно достигли уровня эпидемии во всем мире. С одной стороны, ожирение является причинным фактором развития недостаточности витамина D и патогенеза заболеваний, ассоциированных с дефицитом этого витамина. Причиной этого являются недостаточное пребывание на солнце людей с ожирением из-за их малоподвижного образа жизни и меньшей физической активности на открытом воздухе, секвестрация витамина D в жировой ткани и его разведение в жировой ткани у страдающих ожирением лиц [24]. С другой стороны, экспрессия рецепторов витамина D<sub>3</sub> и ферментов, участвующих в метаболизме витамина D<sub>3</sub> в адипоцитах, зависит от недостаточной обеспеченности витамином D вследствие модуляции дифференцировки адипоцитов и липидного обмена [24]. Некоторые авторы усматривают «порочный круг», в соответствии с которым, с одной стороны, загрязнители воздуха, поглощающие ультрафиолетовое солнечное излучение, снижают эффективность эндогенного синтеза витамина D в коже, а с другой – загрязнение воздуха в сочетании с нездоровым питанием и образом жизни могут способствовать ожирению, являясь обесогенными факторами окружающей среды [24, 25].

## Витамин E

Понятие «витамин E» объединяет группу из 8 липофильных природных соединений – токоферолов и токотриенолов, которые существуют в виде четырех гомологов ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -), отличающихся друг от друга химической структурой (количество и расположение метильных групп) и свойствами. Потребность в витамине E для человека установлена именно для  $\alpha$ -токоферола, поскольку именно эта форма устраняет симптомы недостаточности этого витамина.  $\alpha$ -Токоферол является преобладающей формой витамина E в плазме крови человека. Содержание в плазме крови витамина E может заметно изменяться в зависимости от его содержания в пище и от уровня циркулирующих липидов. Основным пищевым источником  $\alpha$ -токоферола являются подсолнечное масло, миндальные орехи, а  $\gamma$ -токоферола – кукурузное и соевое масла, грецкие орехи [26]. Многие пищевые продукты одновременно содержат обе формы витамина E (кедровые орехи, яйца куриные). Отношение  $\alpha$ -токоферола к  $\gamma$ -токоферолу в сыворотке крови здоровых лиц обычно составляет 4–5, однако у пациентов с ССЗ оно выше. У пациентов с МС соотношения с липидами концентрация  $\alpha$ -токоферола ниже, чем у здоровых лиц (**см. таблицу**), а  $\gamma$ -токоферола, наоборот, выше. Как показано с помощью дейтерированного  $\alpha$ -токоферола, его биодоступность у лиц с МС ниже по сравнению со здоровыми взрослыми лицами вследствие сниженной абсорбции и ухудшенного трафика в печени предположительно вследствие воспалительных процессов и окислительного стресса [27]. Эти данные подтверждают более высокую потребность в  $\alpha$ -токофероле лиц с МС [27].

У пациентов с МС отмечен также значительно более высокий (примерно в два раза) по сравнению со здоровыми людьми уровень минорной составляющей витамина E –  $\delta$ -токоферола ( $p < 0,05$ ) [28].

Концентрации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферола у здоровых лиц и пациентов с МС [27]

Содержание в плазме крови, ед. изм.	$\gamma$ -Токоферол		$\alpha$ -Токоферол	
	здоровые	пациенты с МС	здоровые	пациенты с МС
мкмоль/л	2,24±0,15	3,71±0,42*	22,5±1,4	24,0±0,9
мкмоль/ммоль липидов	0,44±0,03	0,54±0,06	4,43±0,3	3,53±0,24*

Примечание. \* – статистически значимое отличие от показателя здоровых лиц.

Показано, что отношение  $\alpha$ -токоферол/ХС и  $\gamma$ -токоферол/ХС (мкмоль/ммоль) положительно коррелирует с массой висцерального жира у пациентов с наличием МС [29]. Соотношение  $\gamma$ - и  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови может выявить пищевые предпочтения и в определенной мере предсказать склонность к ожирению.  $\alpha$ -Токоферол позитивно связан с потреблением полиненасыщенных жиров, свежих фруктов и фруктовых соков и обратно пропорционально – с насыщенными жирами и добавленным сахаром [30]. На моделях МС у крыс показано, что соотношение токоферол/ТГ в плазме крови может служить маркером метаболических нарушений при МС [31]. Однако мнения о том, какой именно из этих показателей наиболее информативен, и о конкретных критериях, относительно которых следует оценивать обеспеченность организма витамином Е, расходятся.

Концентрация  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови взрослых американцев (659 участников обследования) обратно пропорциональна концентрации глюкозы, С-пептида, тогда как концентрация  $\gamma$ -токоферола положительно связана с концентрацией глюкозы и гликированного гемоглобина [32]. У пожилых женщин  $\gamma$ -токоферол и отношение  $\gamma$ -токоферол/ $\alpha$ -токоферол ассоциировались с ожирением, на основании чего сделан вывод о том, что этот показатель отражает склонность к ожирению в более позднем периоде жизни, особенно у женщин [9].

В настоящее время идет накопление фактического материала по влиянию на организм и роли разных форм витамина Е и их метаболитов в норме и при различных патологиях.

## Дополнительный прием витаминов

Прием в течение 3 мес по 2000 МЕ витамина D<sub>3</sub> пациентами с МС не оказал влияния на уровень ТГ, общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, глюкозы, диастолическое артериальное давление [33].

При обследовании 6308 взрослых корейцев в возрасте 19–64 лет (среди которых 1847 человек дополнительно принимали витамины) оказалось, что распространенность МС ниже у когорты, применявшей витаминные добавки: отношение шансов (OR) 0,82, – по сравнению с группой лиц, не применявших их. Самая низкая распространенность МС наблюдалась в верхнем тертиле потребления витамина А [OR 0,72; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,99] и витамина Е (OR 0,74; 95% ДИ 0,55–0,99), по сравнению с частотой обнаружения МС в самом низком тертиле и среди лиц, не применявших добавки [34]. При этом важно отметить, что базовый рацион содержал оптимальное количество витамина С, достаточное – витамина А и каротиноидов, а вклад диетических добавок в общее потребление составил 15% для витамина А, 67% – для витамина С и 38% – для витамина Е.

Показано, что при приеме  $\gamma$ -токоферола (по 186,5 мг/сут) в течение 28 дней метаболизм  $\alpha$ -токоферола ускоряется, при этом концентрация  $\alpha$ -токоферола в плазме крови снижается [35]. И наоборот, прием высоких доз

$\alpha$ -токоферола приводит к снижению уровня  $\gamma$ -токоферола в крови. Таким образом, прием высоких доз одного из гомологов витамина Е смещает равновесие между токоферолами в плазме крови.

Сочетанное применение у больных с МС  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферола (по 800 мг/сут каждого) в течение 6 нед оказалось эффективным для снижения перекисного окисления липидов, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), малонового диальдегида, 4-гидроксиноненала и С-реактивного белка, измененного высокочувствительным методом [36].

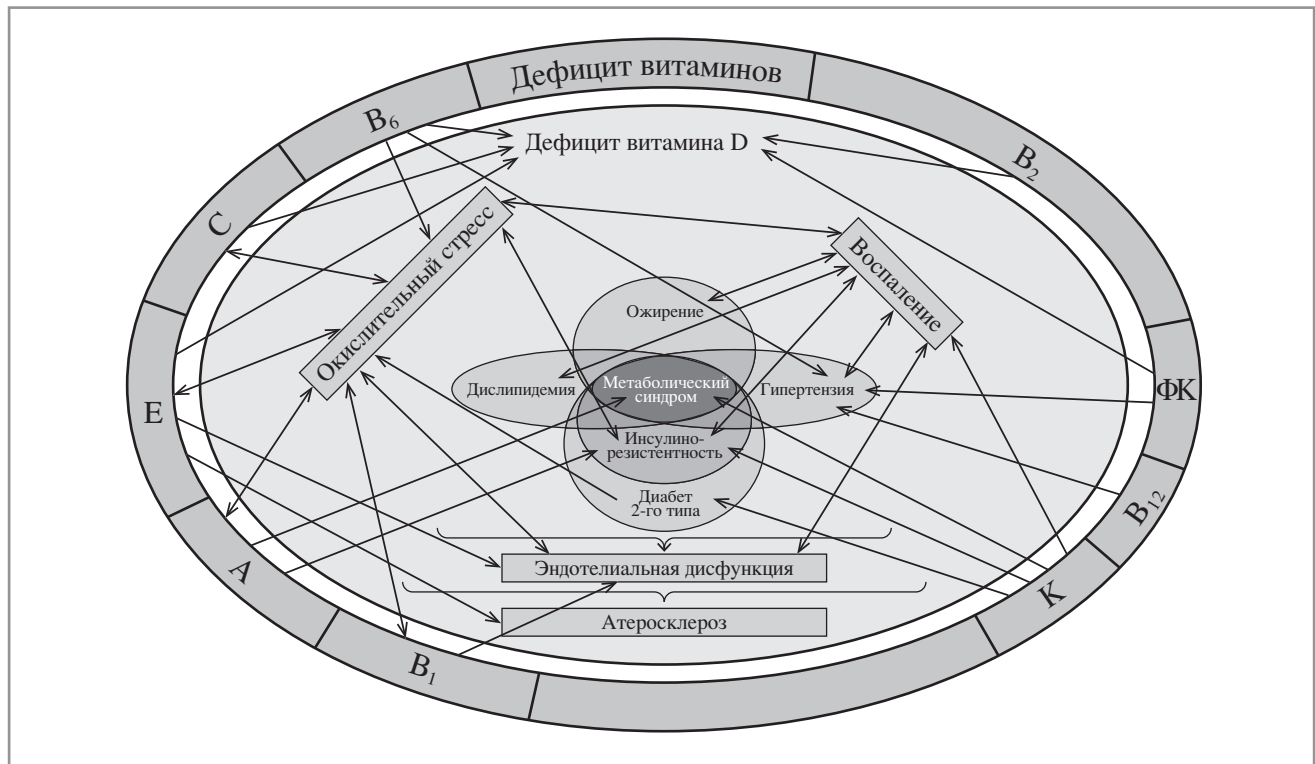
В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при участии 57 взрослых лиц с МС в возрасте 20–60 лет показано, что прием в течение 16 нед по 400 мг/сут смешанных токотриенолов оказал благоприятный эффект на параметры хронического воспаления (снижение уровня интерлейкина-6 и ФНО- $\alpha$ ) и привел к улучшению липидного профиля сыворотки крови по сравнению с исходным уровнем [37].

В настоящее время натуральный витамин Е, содержащий токоферолы и токотриенолы, применяемый в качестве диетической добавки, способствует профилактике или лечению МС и большинства клинических состояний, связанных с МС, причем эффект приема токотриенола превосходит эффект токоферола [38].

## Взаимодействие витаминов и других микронутриентов в организме

Многие витамины, поступающие с пищей или в составе витаминных добавок, в организме должны превратиться в свою биологически активную форму. Так, холекальциферол последовательно превращается сначала в 25(OH)D, а затем в гормональную форму – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – под действием флавинадениндинуклеотид-зависимых оксидоредуктаз, активность которых зависит от обеспеченности организма витамином В<sub>2</sub> [39]. Недостаток витаминов С, В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub>, Е, фолата, нарушая превращения этого витамина в его метаболически активные гормональные формы, вызывает функциональную недостаточность витамина D [40]. Другими словами, достаточная обеспеченность организма витаминами, участвующими в образовании гормонально активной формы витамина D, является необходимым условием осуществления витамином D своих многочисленных как скелетных – по поддержанию кальциевых функций (гомеостаз кальция и ремоделирование скелета), так и внескелетных функций.

Витамин А, цинк и магний также играют важную роль в активации и функции витамина D и влияют на экспрессию генов; одновременно эти микронутриенты ассоциированы сразу с несколькими компонентами МС, включая нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию и ожирение [41]. Установлена обратная зависимость между уровнем потребления магния и МС [42]. Появились доказательства того, что совместный прием витаминов D и К более эффективен для поддержания костной ткани и сердечно-сосудистой системы по сравнению с приемом одного из них [43].



**Интегральная схема влияния дефицита витаминов на развитие МС [16, 44, 45].**

Внутренний светлый овал соответствует дефициту витамина D, на нем кругами, овалами и прямоугольниками отмечены вызванные дефицитом этого витамина процессы. Более темный ободок отражает недостаток в организме других витаминов, дефицит которых приводит к развитию функционального дефицита витамина D, а также сам по себе непосредственно влияет на отдельные компоненты МС. Стрелками обозначена направленность процессов.

Витамины группы В функционально, метаболически связаны между собой. Недостаточность витамина В<sub>2</sub> приводит к снижению активности витамин В<sub>2</sub>-зависимых ферментов, участвующих в превращении в организме витамина В<sub>6</sub> в его активные коферментные формы; в свою очередь недостаток витамина В<sub>6</sub> приводит к нарушению синтеза никотинамидных коферментов – биологически активных форм ниацина (витамина РР). Это означает, что при недостатке витамина В<sub>2</sub> может возникнуть «вторичный эндогенный», или сопутствующий дефицит других витаминов группы В.

**Заключение**

Активные формы кислорода участвуют в нормальных физиологических процессах, таких как экспрессия генов и трансдукция сигнала. В здоровом организме продукция активных форм кислорода (АФК) поддерживается на оптимальном уровне антиоксидантными ферментами (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы) и низкомолекулярными антиоксидантами (витамины С, Е, бета-каротин и др.). При МС вследствие нарушения баланса между этими процессами развивается окислительный стресс, что приводит к прогрессированию ССЗ, микро- и макрососудистым осложнениям. Поскольку витамин Е обладает антиоксидантными, противовоспалительными, антигипергликемическими, антигипертензивными и антигиперхолестеринемическими свойствами, недостаточная обеспеченность организма токоферолами может иметь решающее значение для развития компонентов МС. Но, по всей видимости, центральную роль в развитии многих патологических процессов при МС играет дефицит витамина D. На рисунке

схематически на основании анализа более 100 источников литературы отображено влияние дефицита витаминов на возникновение некоторых патологических процессов.

В эпидемиологических исследованиях убедительно установлена ассоциация между недостаточной обеспеченностью организма витамином D (внутренний светлый овал) и возникновением трех взаимовлияющих друг на друга окислительного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции (обозначены прямоугольниками). В свою очередь воспаление является патологическим звеном ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности, причем дефицит витамина D сам по себе обнаруживает выраженную коррелятивную связь с каждым из этих процессов. Недостаток других витаминов (С, В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub>, ФК, Е) вызывает функциональную недостаточность витамина D, нарушая превращения этого витамина в метаболически активные гормональные формы [40]. Одновременно недостаточная обеспеченность отдельными витаминами (В<sub>1</sub>, Е, С, В<sub>6</sub>) оказывает негативное влияние на антиоксидантный статус организма. Из представленной схемы ясно, насколько опасен полигиповитаминоз. Недавно показано, что двукратное уменьшение в рационе крыс содержания всех витаминов (модель полигиповитаминоза) приводило к развитию ожирения [46], повышению уровня глюкозы в плазме крови [47].

Анализ данных литературы показал, что питание лиц с МС характеризуется избыточной калорийностью и при этом содержит недостаточное количество большинства витаминов. Недостаток витаминов является фактором риска МС и его компонентов. Наиболее часто у пациентов (по уровню в крови) обнаруживается недостаточность витаминов D, Е, группы В, каротиноидов. Применение редуциро-

ванных по калорийности диет на фоне лекарственной терапии приводит к дальнейшему прогрессированию полигиповитаминозов. Многие лекарственные средства по своей сути являются антивитаминами, ухудшая адсорбцию витаминов и/или влияя на их метаболизм [5]. Вследствие этого пациенты с МС, получая одновременно несколько лекарственных средств, относятся к группе риска по развитию полигиповитаминоза. Совершенно очевидно, что редуцированная по калорийности низкожировая диета должна быть дополнена всеми витаминами. Включение в диеты поливитаминовых комплексов способствует коррекции недостаточной обеспеченности, улучшает клиническую картину заболевания, биомаркеры пищевого, антиоксидантного и иммунного статуса пациентов. Применение поливитаминов предотвращало возникновение метформин-индуцированного дефицита витамина В<sub>12</sub> [48].

Таким образом, в настоящее время использование витаминных комплексов в диетотерапии пациентов с МС недооценено. Обогащение витаминами рациона пациентов с МС должно рассматриваться как необходимый благоприятный фон его лечения [49]. Поскольку в организме существуют функциональные связи между витаминами, целесообразно использование не отдельных витаминов, а их комплексов [5]. Согласно приказу Минздрава России № 395н от 21 июня 2013 г. «Об утверждении норм лечебного питания» для улучшения витаминного статуса пациентов в условиях стационара необходимо использовать витаминно-минеральные комплексы в дозе 50–100% от рекомендуемой нормы физиологической потребности (РНП) [50]. Вместе с тем вследствие непродолжительного пребывания в лечебном учреждении прием ВМК в дозе 50–100% от РНП не позволяет восстановить витаминную обеспеченность до оптимального уровня, достичь оптимальной обеспеченности организма витаминами в течение 1–2 мес можно только путем приема комплексов с дозой витаминов около 300% от РНП [51]. Кроме того, следует заметить,

что по мере накопления новых данных величины РНП постоянно уточняются. В настоящее время уже не вызывает сомнения, что назрела необходимость повышения размера РНП для витамина D до 15 мкг/сут. Действующая сейчас величина (10 мкг/сут), обеспечивая поддержание скелетных функций, не позволяет достигнуть оптимального уровня циркулирующей формы этого витамина в крови, необходимого для проявления и внескелетных функций этого витамина, в частности для предотвращения развития артериальной гипертензии, ССЗ, нарушения функций иммунной системы и других заболеваний [52]. Согласно клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика», разработанных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России и Российской ассоциацией эндокринологов, пациенты с ожирением (индекс массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>) имеют повышенный риск развития дефицита витамина D, ввиду того что жировая ткань является депо для данного жирорастворимого витамина [53], поэтому для них рекомендуется прием витамина D в дозах, в 2–3 раза превышающих суточную потребность возрастной группы (*уровень доказательности В1*). Конкретизация композиционного состава ВМК (набора, доз и форм витаминов и минеральных веществ), оптимальных для использования при МС, является актуальной задачей и требует продолжения исследований.

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг. (тема №0529-2014-0046).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Spahis S, Borys JM, Levy E. Metabolic syndrome as a multifaceted risk factor for oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(9):445-61. doi: 10.1089/ars.2016.6756
- Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Травникова Н.Ю., Денисова Д.В. Распространенность компонентов метаболического синдрома у молодых лиц. *Атеросклероз*. 2015;11(4):56-61 [Voevoda MI, Kovalkova NA, Ragino YuI, Travnikova NYu, Denisova DV. Prevalence of metabolic syndrome components in young adults. *Ateroskleroz*. 2015;11(4):56-61 (In Russ.)].
- Закревский В.В., Копчак Д.В. Фактическое питание и пищевой статус пациентов с метаболическим синдромом и дисбиозом кишечника. *Гигиена и санитария*. 2017;96(4):328-32 [Zakrevskii VV, Korchak DV. The actual food and nutritional status of patients with metabolic syndrome and intestinal dysbiosis. *Gigiena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2017;96(4):328-32 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-4-328-332
- Кошелева О.В., Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Сокольников А.А., Ворожко И.В., Вржесинская О.А., Дербенева С.А., Нестерова В.Е., Гаппарова К.М., Богданов А.Р. Оценка витаминного статуса пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Вопросы диетологии*. 2016;6(2):22-9 [Kosheleva OV, Beketova NA., Kodentsova VM, Pereverzeva OG, Sokolnikov AA, Vorozhko IV, Vrzhesinskaya OA, Derbeneva SA, Nesterova VE, Gapparova KM, Bogdanov AR. Assessment of vitamin status in obese patients with arterial hypertension. *Voprosy Dietologii*. 2016;6(2):22-9 (In Russ.)]. doi: 10.20953/2224-5448-2016-2-22-9
- 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 [Kodentsova VM, Risnik DV, Nikitiuk DB, Tutelyan VA. Multivitamin-mineral supplementation in medical nutrition. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):76-83 (In Russ.)].
- Godala M, Materek-Kuśmierkiewicz I, Moczulski D, Szatko F, Gaszyńska E, Tokarski S, Kowalski J. Should antioxidant vitamin supplementation be applied in patients with metabolic syndrome? A case-control study. *Prz Menopauzalny*. 2016;15(1):32-8. doi: 10.5114/pm.2016.58771
- Al-Daghri NM, Khan N, Alkharfy KM, Al-Attas O, Alokail MS, Al-fawaz HA, Alothman A, Vanhoutte PM. Selected dietary nutrients and the prevalence of metabolic syndrome in adult males and females in Saudi Arabia: A Pilot Study. *Nutrients*. 2013;5(11):4587-604. doi: 10.3390/nu5114587
- Pan Y, Jackson RT. Dietary phyloquinone intakes and metabolic syndrome in US young adults. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(4):369-79.
- Wei J, Zeng C, Gong Q-Yi, Li X-X, Lei G-H, Yang T-B. Associations between dietary antioxidant intake and metabolic syndrome. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130876. doi: 10.1371/journal.pone.0130876
- Bian S, Gao Y, Zhang M, Wang X, Liu W, Zhang D, et al. Dietary nutrient intake and metabolic syndrome risk in Chinese adults: a case-control study. *Nutr J*. 2013;12:106. doi: 10.1186/1475-2891-12-106
- Beydoun MA, Canas JA, Beydoun HA, Chen X, Shroff MR, Zonderman AB. Serum antioxidant concentrations and metabolic syndrome are associated among U.S. adolescents in recent national surveys. *J Nutr*. 2012;142(9):1693-704. doi: 10.3945/jn.112.160416
- Клещина Ю.В., Елисеев Ю.Ю. Особенности питания и витаминной обеспеченности организма у девушек с метаболическим

- синдромом. *Гигиена и санитария*. 2011;(1):68-70 [Kleshchina YuV, Eliseev YuYu. The specific features of nutrition and vitamin supply in girls with metabolic syndrome. *Gigiena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2011;(1):68-70 (In Russ.)].
13. Han GM, Soliman GA, Meza JL, Islam KM, Watanabe-Galloway S. The influence of BMI on the association between serum lycopene and the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2016;115(7):1292-300. doi: 10.1017/S0007114516000179
  14. Han GM, Meza JL, Soliman GA, Islam KM, Watanabe-Galloway S. Higher levels of serum lycopene are associated with reduced mortality in individuals with metabolic syndrome. *Nutr Res*. 2016;36(5):402-7. doi: 10.1016/j.nutres.2016.01.003
  15. Алексеева Н.С. Влияние дефицита и недостаточности витамина D на развитие метаболического синдрома. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016;18(9):43-7 [Alekseeva NS. Influence of deficiency and insufficiency of vitamin D on the development of metabolic syndrome. *Zdorov'e i Obrazovanie v XXI veke = Health and Education in XXI century*. 2016;18(9):43-7 (In Russ.)].
  16. Strange R, Shipma KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: a review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes*. 2015;6(7):896-911. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.896
  17. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, Sikaris K, Ebeling PR, Daly RM. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1953-61.
  18. Al-Dabhani K, Tsilidis KK, Murphy N, Ward HA, Elliott P, Riboli E, Gunter M, Tzoulaki I. Prevalence of vitamin D deficiency and association with metabolic syndrome in a Qatari population. *Nutr Diabetes*. 2017;7(4):e263. doi: 10.1038/nutd.2017.14
  19. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, Clarke A, Franco OH. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65:225-36.
  20. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, Li X, Yang X, Chen Y, Lin X. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1278-83. doi: 10.2337/dc09-0209
  21. Chacko SA, Song Y, Manson JE, Van Horn L, Eaton C, Martin LW, McTiernan A, Curb JD, Wylie-Rosett J, Phillips LS, Plodkowski RA, Liu S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):209-17. doi: 10.3945/ajcn.110.010272
  22. Bea JW, Jurutka PW, Hibler EA, Lance P, Martinez ME, Roe DJ, Sardo Molmenti CL, Thompson PA, Jacobs ET. Concentrations of the vitamin D metabolite 1,25(OH)2D and odds of metabolic syndrome and its components. *Metabolism*. 2015;64(3):447-59. doi: 10.1016/j.metabol.2014.11.010
  23. Алексеева Н., Салмина-Хвостова О., Белобородова Е. Дефицит витамина D и нарушения психоэмоциональной сферы при метаболическом синдроме. *Врач*. 2016;(12):56-8 [Alekseeva N, Salmina-Khvostova O, Beloborodova E. Vitamin D deficiency and psychoemotional sphere disorders in metabolic syndrome. *Vrach*. 2016;(12):56-8 (In Russ.)].
  24. Barrea L, Savastano S, Di Somma CM, Savanelli C, Nappi F, Albanese L, Orio F, Colao A. Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: a dangerous liaison. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):207-14. doi: 10.1007/s11154-016-9388-6
  25. Hoseinzadeh E, Taha P, Wei C, Godini H, Ashraf GM, Taghavi M, Miri M. The impact of air pollutants, UV exposure and geographic location on vitamin D deficiency. *Food Chem Toxicol*. 2018;113:241-54. doi: 10.1016/j.fct.2018.01.052
  26. Jiang Q. Vitamin E: metabolism, antioxidant and anti-inflammatory activities and the role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*. 2014;72:76-90. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035
  27. Mah E, Sapper TN, Chitchumroonchokchai C, Failla ML, Schill KE, Clinton SK, Bobe G, Traber MG, Bruno RS. Alpha-tocopherol bioavailability is lower in adults with metabolic syndrome regardless of dairy fat co-ingestion: A randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:1070-80. doi: 10.3945/ajcn.115.118570
  28. Day RM, Yuichiro AM, Suzuki J, Yeum K-J, Qin J, Park A-M, Jain V, Kuru T, Tang G. Plasma levels of retinoids, carotenoids and tocopherols in patients with mild obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2009;14(8):1134-42. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01623.x
  29. Waniek S, di Giuseppe R, Plachta-Danielzik S, Ratjen I, Jacobs G, Koch M, Borggreffe J, Both M, Müller H-P, Kassubek J, Nöthlings U, Esatbeyoglu T, Schlesinger S, Rimbach G, Lieb W. Association of vitamin E levels with metabolic syndrome, and MRI-derived body fat volumes and liver fat content. *Nutrients*. 2017;9(10):1143. doi: 10.3390/nu9101143
  30. Bates CJ, Mishra GD, Prentice A.  $\gamma$ -Tocopherol as a possible marker for nutrition-related risk: results from four national diet and nutrition surveys in Britain. *Br J Nutr*. 2004;92:137-50.
  31. Апрятин С.А., Мжелская К.В., Трусов Н.В., Балакина А.С., Сото Х.С., Вржесинская О.А., Гусева Г.В., Аксенов И.В., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Коденцова В.М., Гмошинский И.В. Сравнительная оценка витаминного статуса и биохимических маркеров развития метаболического синдрома на моделях грызунов, получающих рационы с высокими квотами различных легкоусвояемых углеводов. *Вопросы питания*. 2017;86(6):42-55 [Apyatin SA, Mzhel'skaya KV, Trusov NV, Balakina AS, Soto CJ, Vrzhesinskaya OA, Guseva GV, Aksenov IV, Beketova NA, Kosheleva OV, Kodentsova VM, Gmoshinsky IV. Comparative evaluation of vitamin status and biochemical markers of metabolic syndrome on the models of rodents receiving rations with high quotas of different sugars. *Voprosy Pitaniia = Problems of Nutrition*. 2017;86(6):42-55 (In Russ.)].
  32. Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA, Liu S. Associations between concentrations of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherol and concentrations of glucose, glycosylated haemoglobin, insulin and C-peptide among US adults. *Br J Nutr*. 2005;93:249-55.
  33. Makariou SE, Elisaf M, Challa A, Tentolouris N, Liberopoulos EN. No effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors in subjects with metabolic syndrome: a pilot randomised study. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2017;2:e52-e60. doi: 10.5114/amsad.2017.70504
  34. Kim S, Song Y, Lee JE, Jun S, Shin S, Wie GA, Cho YH, Joung H. Total antioxidant capacity from dietary supplement decreases the likelihood of having metabolic syndrome in Korean adults. *Nutrients*. 2017;9(10). pii: E1055. doi: 10.3390/nu9101055
  35. Yoshikawa S, Morinobu T, Hamamura K, Hirahara F, Iwamoto T, Tamai H. The effect of gamma-tocopherol administration on alpha-tocopherol levels and metabolism in humans. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(8):900-5. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602154
  36. Devaraj S, Leonard S, Traber MG, Jialal I. Gamma-tocopherol supplementation alone and in combination with alpha-tocopherol alters biomarkers of oxidative stress and inflammation in subjects with metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(6):1203-8. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.018
  37. Heng K, Hejar A, Stanslas J, Ooi C, Loh S. Potential of mixed tocotrienol supplementation to reduce cholesterol and cytokines level in adults with metabolic syndrome. *Malays J Nutr*. 2015;21:231-43.
  38. Wong SK, Chin K., Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. Vitamin E as a potential interventional treatment for metabolic syndrome: evidence from animal and human studies. *Front Pharmacol*. 2017;8:444. doi: 10.3389/fphar.2017.00444
  39. Pinto JT, Cooper AJL. From cholesterologenesis to steroidogenesis: role of riboflavin and flavoenzymes in the biosynthesis of vitamin D. *Adv Nutr*. 2014;5(2):144-63. doi: 10.3945/an.113.005181
  40. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*. 2012;2:33-8 [Spirichev VB, Gromova OA. Vitamin D and its synergist. *Zemskiy Vrach*. 2012;2:33-8 (In Russ.)].
  41. Khosravi-Boroujeni H, Ahmed F, Sarrafzadegan N. Is the association between vitamin D and metabolic syndrome independent of other micronutrients. *Int J Vitam Nutr Res*. 2016;20:1-16. doi: 10.1024/0300-9831/a000277
  42. Ju S-Y, Choi W-S, Ock S-M, Kim C-M, Kim D-H. Dietary magnesium intake and metabolic syndrome in the adult population: dose-response meta-analysis and meta-regression. *Nutrients*. 2014;6(12):6005-19. doi: 10.3390/nu6126005
  43. Van Ballegooijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Gröbler MR, Verheyen N. The synergistic interplay between vitamins D and K for bone and cardiovascular health: a narrative review. *Int J Endocrinol*. 2017;7454376. doi: 10.1155/2017/7454376

44. Page GL, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *J Clin Pract.* 2011;65(6):684-90.
45. Коденцова В.М. Витамины. М.: Медицинское информационное агентство; 2015. 408 с. [Kodentsova VM. *Vitaminy* [Vitamins]. Moscow: Medical information agency; 2015. 408 p. (In Russ.)].
46. Amara NB, Marcotorchino J, Tourniaire F, Astier J, Amiot M-J, Darnon P, Landrier JF. Multivitamin restriction increases adiposity and disrupts glucose homeostasis in mice. *Genes Nutr.* 2014;9(4):410. doi: 10.1007/s12263-014-0410-x
47. 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):439-42 [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Beketova NA, Soto S.Kh, Karagodina ZV, Sharanova NE, Baturina VA. Biochemical parameters of blood plasma and some parameters of antioxidant status of rats with polyhypovitaminosis of different degree. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2012;(10):439-42 (In Russ.)].
48. Kancherla V, Garn JV, Zakai NA, Williamson RS, Cashion WT, Odewole O, Judd SE, Oakley G. Multivitamin use and serum vitamin B<sub>12</sub> concentrations in older-adult metformin users in REGARDS, 2003–2007. *PLoS One.* 2016;11(8):e01608.
49. Коденцова В.М. Резолюция Научно-практической конференции с международным участием «Витаминно-минеральные комплексы в лечебном питании» (Москва, 26 апреля 2017 г.). *Вопросы питания.* 2017;86(3):128-30 [Kodentsova VM. Resolution of the Scientific and Practical Conference with international participation "Vitamin and mineral supplements in therapeutic nutrition" (Moscow, April 26, 2017) *Voprosy Pitaniia = Problems of Nutrition.* 2017;86(3):128-30 (In Russ.)].
50. МР 2.3.1.2432–08 Методические рекомендации «Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утв. Роспотребнадзором 18 декабря 2008 г. [MR 2.3.1.2432–08 Methodical recommendations "Rational nutrition. Norms of Physiological Needs for Energy and Food Substances for Various Populations of the Russian Federation", Rosпотребнадзор December 18, 2008 (In Russ.)].
51. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза – эффект. *Вопросы питания.* 2006;(1):30-9 [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA. Vitamin-mineral complexes: dose-effect. *Voprosy Pitaniia = Problems of Nutrition.* 2006;(1):30-9 (In Russ.)].
52. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурина А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания.* 2017;86(2):47-62 [Kodentsova VM, Mendel OI, Khotimchenko SA, Baturin AK, Nikitiuk DB, Tutelyan VA. Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem. *Voprosy Pitaniia = Problems of Nutrition.* 2017;86(2):47-62 (In Russ.)]. doi: 10.4172/2155-615
53. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение, профилактика». 2015. 75 с. [Dedov II, Melnichenko GA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV. Clinical recommendations "Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment, prevention". 2015. 75 p. (in Russ.)]. Доступно по ссылке: <http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf>

Поступила 30.03.2018