

ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ У КРЫС ОТ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ B

В.М. Коденцова

д.б.н., профессор, гл. науч. сотрудник,
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)
ORCID 0000-0002-5288-1132
E-mail: kodentsova@ion.ru

С.Н. Леоненко

аспирант, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)
ORCID0000-0003-0048-4220

Н.А. Бекетова

к.х.н., ст. науч. сотрудник,
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)
ORCID0000-0003-2810-2351

О.В. Кошелева

науч. сотрудник, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)
ORCID0000-0003-2391-9880

О.А. Вржесинская

к.б.н., ст. науч. сотрудник,
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)
ORCID 0000-0002-8973-8153

А.А. Сокольников

к.б.н., ст. науч. сотрудник,
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)
ORCID0000-0003-1808-652X

Л.В. Шевякова

к.б.н., ст. науч. сотрудник,
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)
ORCID0000-0002-7447-8520

Д.В. Рисник

к.б.н., вед. науч. сотрудник,
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)
ORCID0000-0002-3389-8115

С.Н. Зорин

к.б.н., ст. науч. сотрудник,
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)
ORCID0000-0003-2689-6098

Актуальность. Для населения России характерен множественный дефицит микронутриентов, самым частым из которых является недостаток витамина D, затем витамины группы B. Для коррекции недостатка витамина D рекомендуют прием холекальциферола без назначения витаминов группы B, которые необходимы для его превращения в гормональную форму.

Цель исследования – сравнить эффективность коррекции дефицита витамина D у крыс на фоне адекватной и недостаточной обеспеченности витаминами группы B.

Материал и методы. Сочетанный недостаток витаминов D и группы B у крыс-самцов Вистар ($n = 33$) с массой тела $69,5 \pm 0,8$ г создавали в течение 23 дней уменьшением в 5 раз количества витаминов в витаминной смеси полусинтетического рациона. В течение последующих 7 суток для коррекции витаминной недостаточности 12 крыс (группа «-B +D») получала рацион, восполненный до 100% по витамину D на фоне продолжающегося дефицита витаминов группы B, а 12 крыс (группа «+B +D») – рацион, восполненный всеми недостающими витаминами. Животные контрольной группы ($n = 9$) получали полноценный полусинтетический рацион. Содержание кальция и железа в лиофильно высушенных печени и мозге определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре Z 5300 («Hitachi High-Technologies Corporation (HNC)», Япония), биохимические показатели крови и мочи – на биохимическом анализаторе «KoneLab 200i» («ThermoScientific», Финляндия).

Результаты. На фоне дефицита витаминов группы В добавление в корм холекальциферола дефицитным по витаминам группы В и D крысам не восстановило в полной мере показатели обеспеченности витамином D (уровень в плазме крови 25(OH)D и остеокальцина) до уровня у контрольных животных и животных, в корм которых были добавлены все недостающие витамины. Без коррекции недостатка витаминов группы В добавление витамина D не позволило устранить нарушения метаболизма кальция (повышенный уровень в плазме крови на 7,9% и головном мозге на 14,5%, сниженная на 47,8% экскреция с мочой). На фоне дефицита витаминов группы В сохранились ассоциированные с дефицитом витамина D повышенный уровень в крови глюкозы, холестерина, мочевины, железа и др.

Выводы. Дефицит витаминов группы В мешает восстановлению адекватной обеспеченности витамином D. Обоснована целесообразность совместного применения витамина D с витаминами группы В.

Ключевые слова: сочетанный дефицит витаминов D и группы В, коррекция дефицита витамина D, плазма крови, печень, мозг, моча, крысы.

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

Витамин D помимо своей основной физиологической функции регулятора фосфорно-кальциевого обмена и поддержания нормального состояния опорно-двигательной системы обладает большим количеством несkeletalных (некальциемических) функций, обеспечивающих нормальное функционирование организма. Поступивший с пищей холекальциферол в ходе последовательного гидроксирования превращается в гормон 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D₃), который регулирует многие системы организма, включая ренин-ангиотензиновую систему, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов и увеличивает уровень противовоспалительных цитокинов, усиливает синтез естественных антимикробных пептидов, активирует макрофаги [1]. Данные литературы последнего года свидетельствуют, что лица с адекватной обеспеченностью этим витамином реже заболевают COVID-19, при адекватном уровне 25-гидроксивитамина D(25(OH)D) в сыворотке крови улучшаются клинические исходы, а у пациентов со сниженным уровнем 25(OH)D, наоборот, течение болезни усугубляется [2, 3].

У населения России частота обнаружения недостатка этого витамина разной степени глубины является самой высокой по сравнению с другими витаминами. По результатам разных, в том числе масштабных исследований, дефицит (концентрация 25(OH)D в крови < 20 нг/мл) и недостаточность (< 30 нг/мл) витамина D у взрослого населения были выявлены у 65,9% [4], 70,9% [5] и 60–92% обследованных [6]. В связи с этим необходимость повышения статуса витамина D у населения уже не вызывает сомнений. В современных условиях пандемии жизненно важен дополнитель-

ный прием этого витамина в физиологических дозах жителями России, для которой характерны недостаточная естественная солнечная инсоляция спектра В, а также небольшой ассортимент обогащенных холекальциферолом пищевых продуктов. Однако, рекомендуя изолированный прием одного витамина D зачастую в чрезвычайно больших дозах, не учитывают, что для образования его прогормона 25(OH)D и гормона 1,25(OH)₂D₃ необходима адекватная обеспеченность витамином В₂, магнием и другими микронутриентами [7–9], необходимыми для максимальной активности гидроксилаз (CYP2R1 и CYP27B1), последовательно гидроксимирующей исходную молекулу холекальциферола, а затем циркулирующего 25(OH)D.

При недостаточной обеспеченности организма данными микронутриентами снижается активность этих ферментов и уменьшается количество биологически активных форм витамина D, что приводит к нарушению физиологических функций. Показано, что дефицит витамина В₂ у крыс приводит к снижению в сыворотке крови концентрации (25(OH)D) [8].

Между тем по встречаемости дефицит витаминов группы В среди населения России занимает второе место после недостатка витамина D [6]. Поскольку при недостатке витамина В₂ может возникнуть эндогенный, или сопутствующий, последовательно развивающийся дефицит других витаминов группы В, не вызывает сомнений, что все витамины должны поступать с пищей одновременно и в адекватных количествах [10, 11].

Ц е л ь и с л е д о в а н и я – на модели сочетанной недостаточности у крыс витаминов D и группы В, отражающую реальную обеспечен-

ность этими витаминами населения нашей страны, сравнить эффективность коррекции дефицита витамина D у крыс на фоне адекватной и недостаточной обеспеченности витаминами группы В.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные – отъемыши крысы-самцы Wistar были получены из питомника лабораторных животных Филиал «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). Исследования выполняли в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил лабораторной практики» и требованиями, изложенными в Национальном стандарте РФ ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

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

В течение 5 сут карантина перед началом эксперимента все животные ($n = 43$) с исходной массой тела $69,4 \pm 2,3$ г получали полноценной полусинтетический рацион, содержащий казеин (20%), кукурузный крахмал (63%), масло подсолнечное рафинированное дезодорированное (4,5%), лядр (4,5%), 3,5% стандартной смеси солей, 2% микрокристаллической целлюлозы, 1% сухой смеси витаминов, 0,30% L-цистеина, 0,25% холина битартрата и 0,95% сахарозы [12].

По окончании карантина крысы рандомизированно по массе тела были разделены на две группы. Животные контрольной (группа К) – на протяжении всего эксперимента (30 сут) продолжали получать полноценный рацион ($n = 9$), а крысы опытной группы ($n = 24$), в течение 23 сут получали корм с уменьшенным в 5 раз в смеси витаминов содержанием витамина D и всех витаминов группы В от такового в полноценном рационе. Средняя поедаемость корма крысами контрольной и опытной групп в период создания дефицита не различалась ($p = 0,529$) и составила $20,7 \pm 0,6$ (Me = 20,5) и $21,1 \pm 0,8$ (Me = 21,3) г/сут соответственно.

Затем животные опытной группы были рандомизированно разделены по массе тела на две группы по 12 особей в каждой. В течение последующих 7 сут для коррекции витаминной недостаточности эти животные получали рационы, восполненные до 100% по витамину D на фоне продолжающегося дефицита витаминов группы В (группа «–В +D»), а во второй подгруппе восполняли дефицит не только витамина D, но и витаминов группы В (группа «+В +D»).

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

Концентрацию витаминов В₁ и В₂ в лиофильно высушенных печени и целом мозге крыс, рибофлавин в моче и плазме крови, 4-пиридоксильную кислоту в моче определяли флуориметрически [11]. Концентрацию 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в плазме крови выявляли иммуноферментным методом с использованием наборов «25-Hydroxy Vitamin D EIA», («Immunodiagnostic Systems Ltd», Великобритания). Содержание минеральных элементов в лиофильно высушенных печени и головном мозге устанавливали атомно-абсорбционным методом на атомно-абсорбционном спектрофотометре Z 5300 («Hitachi High-Technologies Corporation (HNC)», Япония). Биохимические показатели плазмы крови определяли на биохимическом анализаторе («Kone-lab», Финляндия) по стандартным методикам.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общее состояние всех животных по внешнему виду, качеству шерстного покрова и поведению при осмотре в течение эксперимента было удовлетворительным. К концу этапа создания недостаточности витамина D и витаминов группы В, который продолжался 23 дня, масса тела животных дефицитной группы (–D –В) составила $198,5 \pm 2,4$ г (Me = 199,3 г) и была статистически значимо ($p = 0,046$) на 5,7% меньше показателя контрольной группы, достигшего $210,4 \pm 4,6$ г (Me = 203,5 г).

Отставание в росте косвенно свидетельствовало о развитии у крыс с уменьшенным количеством витаминов в рационе дефицита этих микронутриентов.

К концу всего эксперимента в группе животных (-B +D), рацион которых на фоне продолжающегося дефицита витаминов группы В был скорректирован только по витамину D, масса тела крыс составила $243,7 \pm 4,8$ г (Me = 243,8 г), что статистически значимо ($p = 0,015$) меньше на 9,8% по сравнению с показателем контрольной группы, составившем $270,2 \pm 9,0$ (Me = 252,1 г). В группе крыс, рацион которых был восполнен по всем недостающим витаминам (+D +B), масса тела животных хотя и была на 6,7% меньше по сравнению контролем, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,193$).

Статистически значимых различий по абсолютной массе органов (печень и мозг) у животных контрольной и опытных групп не наблюдалось.

Сравнение эффективности коррекции дефицита витамина D было проведено на растущих крысах с сочетанной недостаточностью витаминов D и группы В, путем добавления холекальциферола в рацион до адекватного уровня без устранения

недостатка витаминов группы В в рационе и путем восстановления уровня витамина D в сочетании с витаминами группы В. Проведено определение показателей обеспеченности организма крыс витаминами В₁ и В₂ по содержанию в печени, целом головном мозге и плазме крови рибофлавина; экскреции с мочой тиамин, рибофлавина и 4-пиридоксидовой кислоты (витамин В₆); а также показателей обеспеченности минеральными веществами по концентрации в плазме крови кальция, магния, фосфора, концентрации кальция, магния, железа, цинка и меди в печени и головном мозге, экскреции с мочой кальция, магния и фосфора. Кроме того, были измерены биохимические показатели плазмы крови.

Для подтверждения сохранившегося дефицита витаминов группы В в группе животных (-B +D), которым в рационе восполняли только витамин D, и наоборот, полного восстановления обеспеченности крыс витаминами группы В, в органах, плазме крови и моче в группе крыс (+B +D), в корме которых восполняли все недостающие витамины, были определены витамины группы В (табл. 1).

Таблица 1. Влияние полной и неполной коррекции сочетанного недостатка витаминов группы В и D в рационе крыс на биомаркеры обеспеченности витаминами группы В ($M \pm m$)

Показатель	Группа животных		
	1 (контроль)	2 (-B +D)	3 (+B +D)
Рибофлавин, нг/мл плазмы крови	$38,2 \pm 1,9$	$19,3 \pm 2,3^{1*}$	$41,4 \pm 4,4^{2*}$
Витамин В ₁ , мкг/г печени	$10,0 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,1^{1*}$	$9,9 \pm 0,6^{2*}$
Витамин В ₂ , мкг/г печени	$27,6 \pm 1,1$	$22,6 \pm 0,6^{1*}$	$28,6 \pm 0,5^{2*}$
Витамин В ₁ , мкг/г мозга	$4,59 \pm 0,24$	$3,38 \pm 0,10^{1*}$	$4,88 \pm 0,29^{2*}$
Витамин В ₂ мкг/г мозга	$2,68 \pm 0,09$	$2,34 \pm 0,05^{1*}$	$2,44 \pm 0,08^{1*}$
Экскреция тиамин, мкг	$4,8 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,6^{1*}$	$6,6 \pm 1,4^{2*}$
Экскреция рибофлавина, мкг	$38,8 \pm 3,6$	$2,8 \pm 2,3^{1*}$	$37,3 \pm 3,1^{2*}$
Экскреция 4-пиридоксидовой кислоты, мкг	$47,2 \pm 1,6$	$21,8 \pm 4,9^{1*}$	$39,9 \pm 3,3^{2*}$

Примечание: * - верхний индекс отражает номер группы, относительно которой различия статистически значимы ($p \leq 0,05$).

Наличие сохраняющегося дефицита витаминов группы В у крыс из группы (-В +D) подтверждалось сниженным по сравнению с обеспеченными всеми витаминами животными (контроль) содержанием в печени витамина В₁ в 4,3 раза, в мозге – на 26,4%, витамина В₂ в печени – на 22%, в мозге – на 12,7%, а также рибофлавина в плазме крови в 2,1 раза. В то же время восполнение всех

недостающих витаминов в группе крыс (+В +D), прошедших стадию дефицита витаминов D и группы В, привело к полному восстановлению показателей обеспеченности до уровня у крыс, получающих адекватное количество витаминов в течение всего опыта (контроль), за исключением сниженного на 9% уровня витамина В₂ в головном мозге.

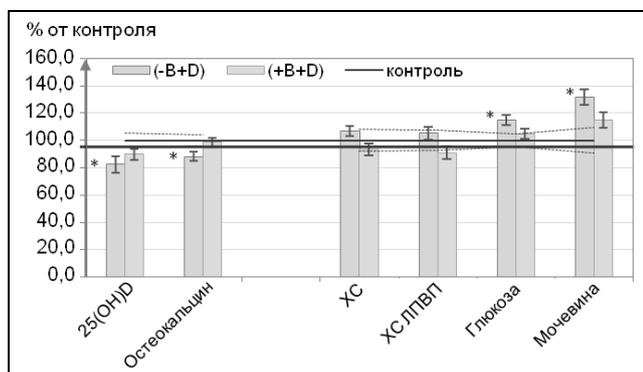


Рис. 1. Параметры плазмы крови, выраженные в % относительно соответствующих величин у крыс из контрольной группы

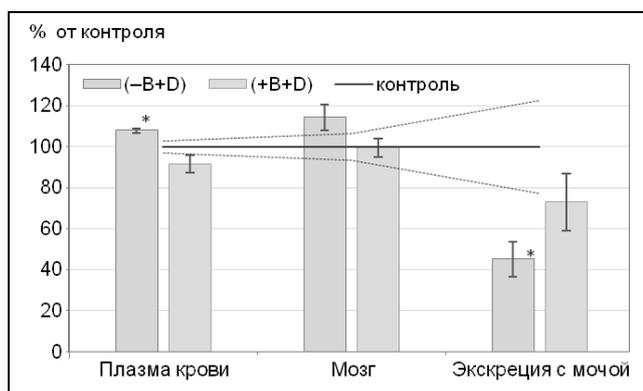


Рис. 2. Концентрация кальция в плазме крови, мозге и экскреция с мочой, выраженная в % относительно соответствующих величин у крыс из контрольной группы, обеспеченных всеми витаминами

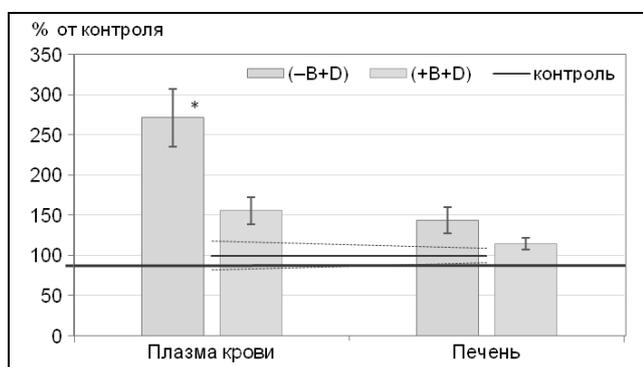


Рис. 3. Концентрация железа в плазме крови и печени, выраженная в % относительно соответствующих величин у крыс из контрольной группы, обеспеченных всеми витаминами

Для выявления влияния дефицита витаминов группы В на эффективность коррекции дефицита витамина D все измеренные показатели были выражены в процентах от соответствующих величин у животных контрольной группы, получавших полноценный по содержанию витаминов рацион и не испытывавших недостаток витаминов. На рис. 1–3 представлены только те данные, которые в конце эксперимента имели статистически значимые отличия от показателей крыс контрольной группы.

На рис. 1–3 за 100% приняты параметры крыс контрольной группы (горизонтальная линия), пунктирные линии отражают разброс значений, * – статистически значимое отличие от параметра крыс контрольной группы.

Как следует из рис. 1, добавление в корм животных, прошедших стадию сочетанного дефицита витаминов D и группы В, только витамина D не позволило восстановить в сыворотке крови концентрацию 25(OH)D и витамин D-зависимого белка остеокальцина, используемого при диагностике остеопороза, до уровня у крыс контрольной группы. По сравнению с показателем животных, обеспеченных всеми витаминами, уровень в плазме крови 25(OH)D был меньше на 17,3%, остеокальцин – на 11,7%, В то же время у крыс, получивших все недостающие витамины (+D +В), эти показатели практически полностью восстановились и не имели достоверных отличий от показателей крыс контрольной группы. Таким образом, на фоне продолжающегося дефицита витаминов группы В восстановить показатели обеспеченности витамином D в полной мере до уровня у обеспеченных животных не удалось. Другими словами, наблюдалась заметная тенденция к отставанию восстановления маркеров обеспеченности витамином D от показателей животных, в корм которых были добавлены все недостающие витамины.

У крыс группы (+D –В) с сохранившимся дефицитом витаминов группы В после добавления в корм недостающего холекальциферола концентрации глюкозы и мочевины в плазме крови остались повышенными на 15 и 32,1%, то есть не вер-

нулись к нормальным величинам, характерным для крыс контрольной группы, тогда как при восполнении дефицита всех витаминов в группе крыс (+D +B) эти параметры практически не отличались от показателей крыс, обеспеченных всеми витаминами в ходе всего опыта. Хотя и недостоверно, но оставался повышенным уровень холестерина, что ассоциируется с дефицитом витамина D. Полученные данные показывают, что при полигиповитаминозе существенный вклад в нарушение перечисленных параметров вносит дефицит именно витаминов группы В.

Добавление в корм животных, испытывавших дефицит витаминов D и группы В (-B +D), только витамина D не привело к снижению уровня кальция, повышенного в сыворотке крови и головном мозге, до величин, характерных для обеспеченных всеми витаминами животных контрольной группы (рис. 2). Нарушения метаболизма кальция (повышенный уровень в плазме крови на 7,9% и головном мозге на 14,5%, сниженная на 47,8% экскреция с мочой) сохранились у животных после восстановления в рационе уровня витамина D без коррекции недостатка витаминов группы В. Таким образом при наличии недостатка витаминов группы В перераспределение кальция по органам и тканям, наблюдающееся при дефиците витамина D, не удалось вернуть к физиологической норме простым восполнением одного витамина D.

После коррекции рациона только по витамину D с сохранением дефицита витаминов группы В (-B +D) концентрация железа в плазме крови крыс осталась 2,7 раза выше показателя у крыс контрольной группы, в печени – на 44,0% ($p < 0,10$). Продолжающийся дефицит витаминов группы В тормозил возвращение показателей обмена железа по сравнению с животными, получившими полностью скорректированный по содержанию всех витаминов рацион (рис. 3).

Таким образом, при наличии алиментарного недостатка витаминов группы В у крыс полностью устранить дефицит витамина D не удастся, о чем свидетельствует сниженный уровень в плазме крови гидроксированной циркулирующей формы витамина D – 25(OH)D и маркера остеопороза – остеокальцина, при этом, соответственно, сохраняются и ассоциированные с дефицитом витамина D нарушения гомеостаза кальция и обмена других веществ (повышенный уровень в плазме крови глюкозы, холестерина, мочевины, железа и др.).

Помимо этого, исследование показало, что адекватная обеспеченность витаминами D и группы В выступают синергетическими факторами в поддержании уровня глюкозы, холестерина и других диагностически значимых показателей в плазме крови. Одновременно полученные результаты свидетельствуют о недостаточной эффективности практикуемого врачами назначения холекальциферола в целях коррекции витамина D даже в повышенных дозах при наличии у взрослого и детского населения недостатка не только витамина D, но и множественной недостаточности других микронутриентов (витаминов и/или минеральных веществ). Тем самым обоснована целесообразность совместного применения витамина D с витаминами группы В.

Благодарности

Авторы выражают благодарность канд. мед. наук В.М. Жминченко за техническую помощь при заборе биологического материала и канд. мед. наук Х.С. Сото за определение биохимических показателей крови.

Источник финансирования

Исследование проведено в рамках государственного задания без привлечения дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumar R., Haq A., Wimalawansa S.J., Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res.* 2021; 292: 198235. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198235.
2. Maghbooli Z., Sahraian M.A., Ebrahimi M., Pazoki M., Kafan S., Tabriz H.M., Hadadi A., Montazeri M., Nasiri M., Shirvani A., Holick M.F. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020;15:e0239799. doi: 10.1371/journal.pone.0239799.
3. Xu Y., Baylink D.J., Chen C.S., Reeves M.E., Xiao J., Lacy C., Lau E., Cao H. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J. Transl. Med.* 2020; 18: 322. doi: 10.1186/s12967-020-02488-5.
4. Желтикова Т.М., Денисов Д.Г., Мокроносова М.А. Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D (25(OH)D) в России. *Русский медицинский журнал.* 2019; (12): 51–56.
5. Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Юнацкая Т.А., Сохошко И.А. Оценка витаминной обеспеченности населения крупного административно-хозяйственного центра Западной Сибири. Гигиена и санитария.

6. *Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А.* Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018; 21(4):32–37 doi: 10.17116/profmed201821432.
7. *Спиричев В.Б.* О биологических эффектах витамина D. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2011; 90(6): 113–119.
8. *Коденцова В.М., Вржесинская О.А.* Влияние дефицита витаминов на обеспеченность организма витамином D. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018; 21(7): 42–46. doi: 10.29296/25877313-2018-07-07.
9. *Dai Q., Zhu X., Manson J.E., Song Y., Li X., Franke A.A., Costello R.B., Rosanoff A., Nian H., Fan L., Murff H., Ness R.M., Seidner D.L., Yu C., Shrubsole M.J.* Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018, 108(6):1249–1258. doi: 10.1093/ajcn/nqy27.
10. *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.
11. *Sechi G., Sechi E., Fois C., Kumar N.* Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutr. Rev.* 2016; 74(5): 281–300. doi: 10.1093/nutrit/nuv107.
12. *Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Перверзева О.Г., Кошелева О.В.* Экспериментальная модель алиментарного полигиповитаминоза разной степени глубины у крыс. Вопросы питания. 2012; 81(2): 51–56.

Поступила 18 января 2021 г.

DEPENDENCE OF THE EFFICIENCY OF VITAMIN D DEFICIENCY CORRECTION AND ITS CONSEQUENCES IN RATS FROM SUPPLY WITH B GROUP VITAMINS

© Authors, 2021

V.M. Kodentsova

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

ORCID 0000-0002-5288-1132

E-mail: kodentsova@ion.ru

S.N. Leonenko

Posr-graduate student, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

ORCID0000-0003-0048-4220

N.A. Beketova

Ph.D. (Chem.), Senior Research Scientist, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

ORCID0000-0003-2810-2351

O.V. Kosheleva

Research Scientist, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

ORCID0000-0003-2391-9880

O.A. Vrzhesinskaya

Ph.D. (Biol.), Senior Research Scientist, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

ORCID 0000-0002-8973-8153

A.A. Sokolnikov

Ph.D. (Biol.), Senior Research Scientist, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

ORCID0000-0003-1808-652X

L.V. Shevyakova

Ph.D. (Biol.), Senior Research Scientist, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

ORCID0000-0002-7447-8520

D.V. Risnik

Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

ORCID0000-0002-3389-8115

S.N. Zorin

Ph.D. (Biol.), Senior Research Scientist, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

ORCID0000-0003-2689-6098

Relevance. Multiple micronutrient deficiencies, the most frequent of which is a lack of vitamin D, then B vitamins, is typical for the population of Russia. Taking cholecalciferol without prescribing B vitamins, which are necessary for its transformation into the hormonal form, is recommended for correcting vitamin D deficiency.

The aim of the study is to compare the effectiveness of vitamin D deficiency correction in rats against the background of adequate and insufficient supply of B vitamins.

Material and methods. The combined deficiency of vitamins D and group B in male Wistar rats ($n = 33$) with body weight (69.5 ± 0.8 g) was caused by a 5-fold decrease in the amount of vitamins in the vitamin mixture of a semi-synthetic diet for 23 days. During the next 7 days, in order to correct vitamin deficiency, 12 rats (group «-B +D») received a diet supplemented to 100% in vitamin D against the background of continuing deficiency of vitamins of group B, and 12 rats (group «+B +D») – a diet supplemented with all the missing vitamins. Animals of the control group ($n = 9$) received a full-fledged semi-synthetic diet. The content of calcium and iron in the freeze-dried liver and brain was determined on a Z 5300 atomic absorption spectrophotometer (Hitachi High-Technologies Corporation (HHC), Japan), biochemical parameters of blood and urine were determined on a KoneLab 200i biochemical analyzer (ThermoScientific, Finland).

Results. Against the background of a deficiency of B vitamins, the addition of cholecalciferol to rats deficient in B and D vitamins did not fully restore the indicators of vitamin D supply (plasma level of 25(OH)D and osteocalcin) to the level in control animals and animals with all the missing vitamins added to the feed. Without correcting the deficiency of B vitamins, the addition of vitamin D did not eliminate the disturbances in calcium metabolism (increased levels in the blood plasma by 7.9% and in the brain by 14.5%, decreased urinary excretion by 47.8%). Against the background of a deficiency of vitamins of group B, increased blood levels of glucose, cholesterol, urea, iron associated with vitamin D deficiency persisted.

Conclusions. Deficiency of B vitamins interferes with the restoration of adequate vitamin D sufficiency. The expediency of the combined use of vitamin D with B vitamins has been substantiated.

Key words: combined deficiency of vitamins D and B group, correction of vitamin D deficiency, blood plasma, liver, brain, urine, rats.

For citation: Kodentsova V.M., Leonenko S.N., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., Sokolnikov A.A., Shevyakova L.V., Risnik D.V., Zorin S.N. Dependence of the efficiency of vitamin D deficiency correction and its consequences in rats from supply with B group vitamins. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2021;24(4):30–37. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-04-05>

REFERENCES

- Kumar R., Haq A., Wimalawansa S.J., Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res.* 2021; 292: 198235. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198235.
- Maghbooli Z., Sahraian M.A., Ebrahimi M., Pazoki M., Kafan S., Tabriz H.M., Hadadi A., Montazeri M., Nasiri M., Shirvani A., Holick M.F. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020;15:e0239799. doi: 10.1371/journal.pone.0239799.
- Xu Y., Baylink D.J., Chen C.S., Reeves M.E., Xiao J., Lacy C., Lau E., Cao H. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J. Transl. Med.* 2020; 18: 322. doi: 10.1186/s12967-020-02488-5.
- Zheltikova T.M., Denisov D.G., Mokronosova M.A. Gender and age-related characteristics of vitamin D (25(OH)D) in Russia. *RMJ.* 2019; (12):51-56 (in Russian).
- Wilms E.A., Turchaninov D.V., Yunatskaya T.A., Sokhoshko I.A. Assessment of vitamin provision of the population of the large administrative economic center of the Western Siberia. *Hygiene and sanitation.* 2017; 96(3): 277-280 (in Russian).
- Kodentsova V.M., Beketova N.A., Nikitjuk D.B., Tutelyan V.A. Characteristics of vitamin provision in the adult population of the Russian Federation. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2018; 21(4): 32-37. doi: 10.17116/profmed201821432 (in Russian).
- Spirichev V.B. On the biological effects of vitamin D. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2011; 90(6): 113-119 (in Russian).
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. The influence of the vitamin deficiency on the sufficiency of the organism with vitamin D. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2018; 21(7): 42–46. doi: 10.29296/25877313-2018-07-07 (in Russian).
- Dai Q., Zhu X., Manson J.E., Song Y., Li X., Franke A.A., Costello R.B., Rosanoff A., Nian H., Fan L., Murff H., Ness R.M., Seidner D.L., Yu C., Shrubsole M.J. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018, 108(6):1249-1258. doi: 10.1093/ajcn/nqy27.
- 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 Russian).
- Sechi G., Sechi E., Fois C., Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutr. Rev.* 2016; 74(5): 281-300. doi: 10.1093/nutrit/nuv107.
- Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Pereverzeva O.G., Kosheleva O.V. The experimental model of alimentary polyhypovitaminosis of different degree in rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2012; 81(2): 51-56. (in Russian).