

УДК 577.16 : 612.015.6 : 664

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ВИТАМИНОЛОГИИ

В. Б. СПИРИЧЕВ

Лаборатория витаминов и минеральных веществ ГУ НИИ питания РАМН, Москва, Россия;
e-mail: shatnjuk@post.ru

Розглянуто основні задачі й досягнення сучасної теоретичної і прикладної вітамінології. Фундаментальними дослідженнями у вітамінології, які було проведено за останні 30–40 років і в яких було досягнуто найбільш значні успіхи, є:

- розшифрування метаболічної ролі і молекулярного механізму дії вітамінів;
- розроблення й удосконалення високочутливих методів визначення різних форм вітамінів у біологічних об'єктах і продуктах харчування;
- створення надійних критеріїв і методів оцінки вітамінного статусу людини;
- вивчення фізіологічних потреб організму у вітамінах і встановлення рівня їхнього споживання, що рекомендується для різних груп населення;
- розроблення наукових основ раціонального профілактичного і лікувального застосування вітамінів. У сфері прикладних розробок найбільшу увагу в останні десятиріччя приділяли:
- масовим обстеженням із вітамінної забезпеченості різних груп дитячого і дорослого населення;
- обґрунтуванню, розробленню, проведенню й оцінці ефективності великомасштабних заходів для корекції вітамінного дефіциту і оптимізації забезпеченості населення вітамінами;
- розробленню й організації промислового виробництва вітамінів, полівітамінних і вітамінно-мінеральних комплексів, а також збагачених вітамінами продуктів харчування для профілактики вітамінного дефіциту й оптимізації забезпечення населення цими мікронутрієнтами.

Зменшення державного фінансування науково-теоретичних досліджень і практична відсутність його у сфері прикладних розробок спричиняють необхідність створення недержавного комерційного науково-технологічного центру, що за замовленнями виробників вітамінної продукції здійснює незалежний контроль якості такої продукції з метою захисту прав її споживачів.

К л ю ч о в і с л о в а: вітамінологія, вітаміни, вітамінний статус, вітамінний дефіцит, потреба у вітамінах, норми споживання вітамінів, збагачення вітамінами продуктів харчування.

З а 120 лет, прошедших со времени открытия витаминов, учение об этих незаменимых пищевых веществах превратилось в обширную самостоятельную науку, предмет и содержание которой наиболее полно отражает обобщающий термин “витаминология”.

В становление и развитие этой науки неоценимый вклад внесли отечественные ученые: в Украине — академики А. В. Палладин, Л. А. Черкес, Р. В. Чаговец, Е. Ф. Шамрай; в России — Н. И. Лунин, Б. А. Лавров, В. Н. Букин, В. В. Ефремов, их многочисленные ученики и последователи.

Что же представляет собой современная витаминология, из каких взаимосвязанных разделов она состоит, на какие вопросы пытается ответить?

Как всякая наука, витаминология тесно связана с другими отраслями науки и технологии и

включает в себя как фундаментальные, так и прикладные аспекты, суть и содержание которых представлены в таблице.

Естественно, что совокупность фундаментальных и прикладных задач современной витаминологии складывалась не сразу. На разных этапах ее развития возникали определенные задачи, открывались новые аспекты и подходы, менялось соотношение, содержание и значимость тех или иных ее разделов [1–3].

Настоящая статья представляет собой попытку охарактеризовать наиболее существенные изменения в теоретических основах и практических задачах современной витаминологии, происшедшие за последние 25–30 лет как неизбежное следствие и составная часть общего научно-технического и социально-экономического прогресса.

Фундаментальные и прикладные аспекты современной витаминологии

Фундаментальные аспекты

Физиолого-биохимические:

- изучение роли витаминов на физиологическом и метаболическом уровнях;
- расшифровка молекулярного механизма действия витаминов;
- изучение обмена витаминов в организме.

Гигиенические:

- разработка и совершенствование методов определения витаминов и продуктов их обмена в биологических объектах и продуктах питания;
- накопление данных о содержании витаминов в биологических объектах, пищевом сырье и продуктах питания (таблицы химического состава продуктов питания);
- изучение биодоступности витаминов из различных пищевых источников, их потерь или сохранности при технологической переработке и хранении продуктов питания;
- разработка методов и критериев обеспеченности организма витаминами;
- изучение физиологических потребностей организма в витаминах и установление рекомендуемых норм (уровней) их потребления для различных групп населения.

Медицинские (клиническая витаминология):

- изучение последствий недостаточного потребления витаминов: гипо- и авитаминозов, их этиологии и патогенеза, методов своевременной диагностики и лечения;
- разработка научных основ рационального профилактического и лечебного применения витаминов.

Прикладные аспекты

Гигиенические:

- контроль за содержанием витаминов в продуктах питания;
- контроль за витаминной обеспеченностью различных групп населения;
- обоснование, разработка, проведение и оценка эффективности крупномасштабных мер по коррекции витаминных дефицитов и оптимизации обеспеченности населения витаминами.

Технологические:

- разработка и организация промышленного производства витаминов, поливитаминных и витаминно-минеральных комплексов для профилактики витаминного дефицита и оптимизации обеспеченности населения этими микронутриентами;
- разработка технологии и организация промышленного производства пищевых продуктов, обогащенных витаминами и другими недостающими микронутриентами;
- разработка и организация производства витаминно-минеральных смесей для обогащения ими продуктов питания, производства витаминно-минеральных препаратов и биологически активных добавок к пище.

Просветительские:

- широкая пропаганда современных научно обоснованных данных о реальной распространенности, глубине и причинах дефицита витаминов и других микронутриентов в питании населения, влиянии этого дефицита на здоровье человека и надежных путях его коррекции.

1. Фундаментальные основы витаминологии

1.1. Физиологические функции и молекулярные механизмы действия витаминов

Мощное развитие биохимии и ее интенсивное вторжение в область витаминологических исследований, носивших первоначально преимущественно патофизиологический характер, привело в 60–70-е годы прошлого века к расшифровке метаболической роли, механизма действия и основных путей обмена большинства водорастворимых витаминов группы В, оказавшихся предшественниками коферментов и (или) простетических групп ферментов.

При этом были не только идентифицированы конкретные биохимические реакции, осуществляемые с участием тех или иных витаминов, установлена химическая структура соответствующих коферментов и простетических групп, детально изучена структура и свойства витаминзависимых ферментов, их роль в обмене веществ и механизмы их регуляции. Одновременно были предложены конкретные молекулярные механизмы каталитического действия коферментных форм витаминов: теория пиридоксалевого катализа А. Е. Браунштейна, М. М. Шемякина и Е. Снелла [4–7], теория каталитического действия тиаминдифосфата Р. Бреслоу [8, 9].

На этом фоне куда скромнее выглядели к тому времени наши знания о так называемых жирорастворимых витаминах: А, D, К и Е. Имевшиеся тогда представления ограничивались более или менее точной идентификацией физиологических функций этих витаминов: ретинола — в процессах зрения и, возможно, роста, витамина D — в процессах кальцификации скелета, витамина К — в системе свертывания крови и витамина Е — как возможного биоантиоксиданта. В то же время конкретные механизмы их действия на молекулярном и биохимическом уровнях оставались неясными.

Именно на решение этих задач были направлены основные усилия исследователей в течение последних трех десятилетий и именно в этой области их ждали наиболее блестящие успехи, завершившие в общих чертах создание фундаментальной, теоретической, молекулярной базы современной науки о витаминах.

В отношении витамина А таким “прорывом” оказалось открытие его гормональной формы — ретиноевой кислоты, взаимодействие которой со специфическими ядерными рецепторами в тканях-мишенях запускает синтез белковых факторов, ответственных за влияние витамина А на процессы пролиферации и дифференцировки эпителиальных тканей: дыхательного эпителия,

слизистой оболочки кишечника, кожных покровов [10–13].

Не менее впечатляющие успехи были достигнуты в изучении обмена и механизма действия витамина D. Эти успехи связаны, в первую очередь, с фундаментальными исследованиями Гектора Де Луци и Антони Нормана, приведшими к открытию активных метаболитов витамина D: 25-окси- и 1,25-диоксивитамина D [14–15] и работами Р. Вассермана и А. Тейлора, открывших витамин D-зависимый Са-связывающий белок, индуцируемый 1,25-диоксивитамин D [16].

В соответствии с современными представлениями, образующийся из витамина D активный метаболит, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, представляет собой гормон, который, подобно другим стероидным гормонам, регулирует на генетическом уровне биосинтез белков, ответственных за стимулирующее действие этого гормона на всасывание кальция и другие, свойственные витамину D эффекты [13–15].

Что касается витамина К, то работами Р. Олсона и Дж. Сьютти было установлено, что молекулярный механизм участия этого витамина в образовании функционально активных форм протромбина и других белков свертывания крови опосредован его ролью как кофермента в реакциях γ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в молекулах неактивных белков-предшественников упомянутых выше факторов. Вследствие этого превращения соответствующие участки молекулы белков-предшественников, содержащие остатки глутаминовой кислоты, приобретают способность связывать ионы Ca^{2+} и подвергаться активации с образованием активных факторов свертывания крови, в частности протромбина [17, 18].

Наряду с этим витамин К участвует в γ -карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в остеокальцине — одном из основных белков костной ткани, связывающем кальций, а также в ряде других кальцийсвязывающих белков [13, 17, 18].

Как уже отмечалось выше, все эти открытия были бы невозможны без “вторжения” в витаминологию новейших методов, подходов и идей бурно развивающейся современной биохимической науки.

В то же время, они не только привели к возникновению принципиально новых представлений о механизме действия жирорастворимых витаминов, но и внесли свой вклад в развитие современной молекулярной биологии и эндокринологии, тем самым будучи еще одним примером тесной взаимосвязи, плодотворного сотрудничества и взаимопроникновения близких по

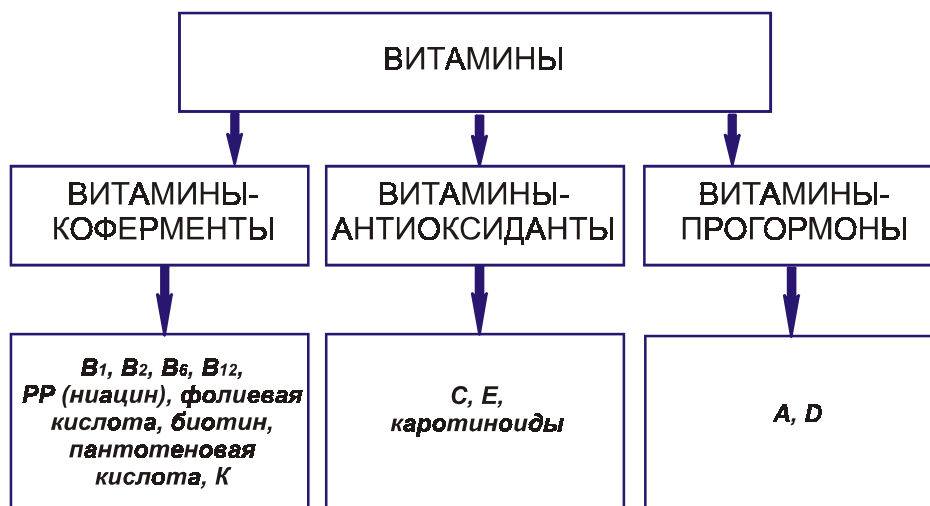


Рис. 1. Функциональная классификация витаминов.

цели, но различных по предмету и методам отраслей науки.

Раскрытие молекулярных механизмов действия водо- и жирорастворимых витаминов позволило отойти от их разделения по этому, чисто физико-химическому, признаку и предложить систему функциональной классификации по характеру их специфических функций в процессах жизнедеятельности [19].

В соответствии с этой системой витамины делят на три группы (рис. 1).

В первую, самую многочисленную, входят витамины, из которых в организме образуются коферменты и простетические группы различных ферментов. К этим витаминам, называемым иногда энзимовитаминами, относятся водорастворимые витамины группы В, а также витамин К, который, как уже упоминалось, осуществляет коферментные функции в реакции γ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в ряде кальцийсвязывающих белков.

В эту же группу может быть с определенной долей условности частично отнесен и витамин А, являющийся в форме ретиналя простетической группой зрительного белка родопсина, участвующего в процессе фоторецепции. Другая форма витамина А – ретинилфосфат – может выполнять функцию кофермента – переносчика остатков сахаров в синтезе гликопротеинов клеточных мембран.

Вторую группу образуют витамины-прогормоны, активные формы которых обладают гормональной активностью. К ним относится витамин D, активный метаболит которого, 1,25-дигидроксивитамин D, функционирует как гормон в процессах обмена кальция. К этой же группе следует отнести и витамин А, гормональной формой

которого является ретиноевая кислота, играющая важную роль в процессах роста и дифференцировки эпителиальных тканей.

Наконец, к третьей группе можно отнести витамины-антиоксиданты: аскорбиновую кислоту (витамин С) и витамин Е (токоферолы), входящие в систему антиоксидантной защиты организма от повреждающего действия активных свободнорадикальных форм кислорода. В эту же группу можно включить β -каротин, ликопин, лютеин и другие каротиноиды, которые, независимо от наличия или отсутствия у них способности превращаться в витамин А, обладают собственной, не связанной с этим превращением, антиоксидантной активностью, важной для организма. Антиоксидантной активностью обладают и многие биофлавоноиды.

Некоторая условность этой классификации связана с полифункциональным характером ряда витаминов. Так, аскорбиновая кислота, наряду с антиоксидантным действием, участвует в качестве кофактора в процессах ферментативного гидроксиглирования, а витамин А, как уже упоминалось, в форме ретиналя, является простетической группой белка родопсина, преобразующего свет в нервный импульс.

Подобная полифункциональность является одним из примеров “экономного” отношения природы к решению сложнейших проблем жизнеобеспечения, когда на одно и то же биологически активное вещество возлагается выполнение нескольких, иногда принципиально различных по своему механизму, функций.

1.2. Обмен витаминов

Успех в понимании функциональной роли и молекулярного механизма действия витаминов

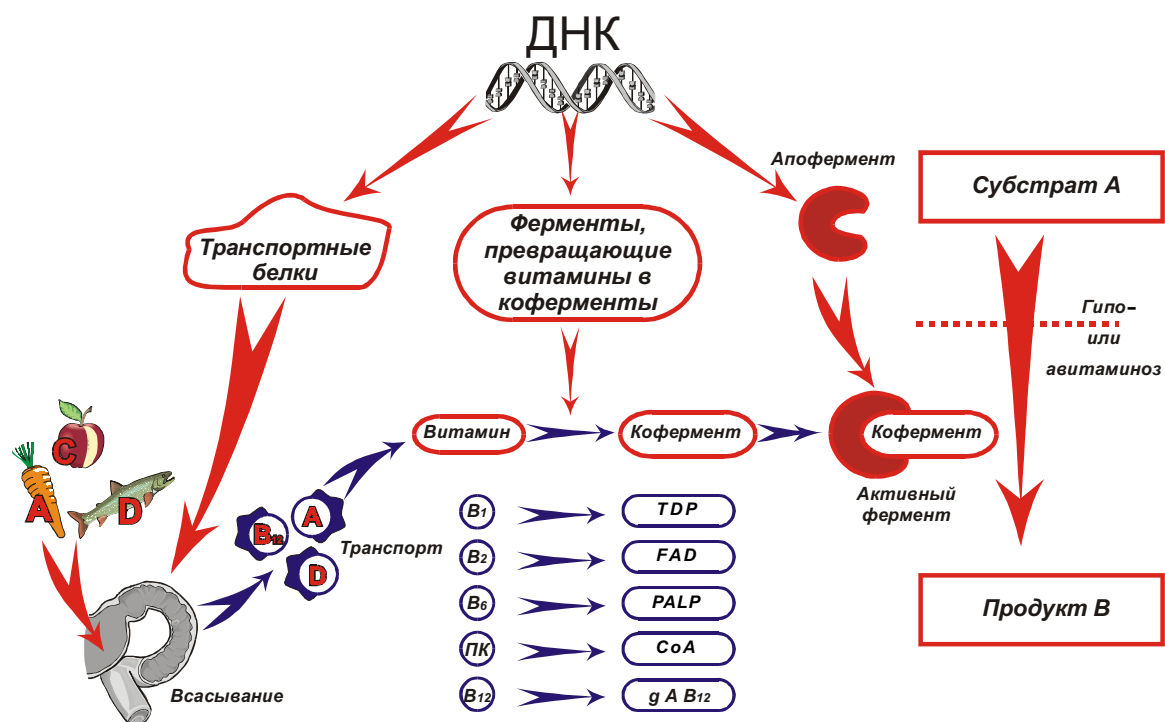


Рис. 2. Обмен и функциональная роль витаминов.

был бы невозможен без одновременного изучения их обмена: специфических механизмов всасывания в желудочно-кишечном тракте, транспорта с кровью и переноса через клеточные мембраны, превращения в коферментные и гормональноактивные формы, химической структуры этих форм и продуктов катаболизма, механизмов регуляции этих процессов.

Вся совокупность полученных при этом данных убедительно свидетельствует, что ни один витамин не осуществляет свои функции в обмене веществ в том виде, в котором он поступает с пищей. Прежде, чем реализовать свои функции, каждый витамин должен пройти ряд определенных этапов, происходящих с помощью специальных транспортных, ферментных и рецепторных белков (рис. 2) [20].

Так, всасывание большинства витаминов в кишечнике осуществляется при участии специальных транспортных систем, назначение которых состоит в том, чтобы “выловить” редкие молекулы витаминов и обеспечить их перенос через слизистую оболочку тонкого кишечника. Классическим примером в этом отношении является хорошо известный внутренний фактор, связывающий витамин В₁₂ в желудке и обеспечивающий его посадку на специфический рецепторный участок апикальной мембраны энтероцита.

Внутренний фактор — лишь один из белков, необходимых для утилизации витаминов

организмом. В настоящее время известно большое число подобных переносчиков, участвующих во всасывании витаминов и их транспорте к местам депонирования или утилизации [21, 22].

Так, перенос всосавшегося витамина В₁₂ к тканям осуществляется с помощью специальных транспортных белков: транскобаламинов I и II; перенос витамина D — с помощью белка транскальциферина. Особый интерес представляет ретинолсвязывающий белок, необходимый для переноса витамина А из печени к органам-мишеням. Без этого белка ретинол не может ни покинуть печень, ни проникнуть в те клетки, где он осуществляет свои функции.

Следующим этапом после доставки витамина в клетку является его превращение в активную форму. Превращение витаминов в коферментные или иные активные формы осуществляется с помощью специальных ферментов и ферментных систем.

Однако и коферментные формы витаминов выполняют свои функции в обмене веществ не сами по себе, а только в кооперации с соответствующими апоферментами, вне связи с которыми коферменты и простетические группы практически не активны. То же самое относится к гормональным формам витаминов А и D, например к 1,25-диоксихолекальциферолу, осуществление функций которого в организме опосредовано его взаимодействием со специфическими

рецепторами и тесно зависит от нормального функционирования белковых систем, участвующих в осуществлении и регуляции всасывания кальция и фосфора в кишечнике, их реабсорбции в почках и мобилизации из костной ткани, таких как Са-связывающий белок, транспортная Са-зависимая АТР-аза, щелочная фосфатаза и другие.

Возникает вопрос, почему природа, “экономив” человеку и другим животным силы для осуществления большой биохимической работы по синтезу витаминов, тем не менее сохранила несколько заключительных химических стадий, которые витамин должен проделать в самом организме, прежде чем он сможет реализовать свои функции. Можно высказать предположение, что сохранение этих стадий под контролем организма является полезным механизмом, отобранным и закрепленным эволюцией; механизмом, позволяющим поддерживать гомеостаз и регулировать обмен веществ, независимо от кратковременных колебаний поступления витаминов с пищей.

Поддержание гомеостаза было бы невозможным, если бы витамины и коферменты обладали собственной каталитической активностью, и скорость биохимических реакций изменялась бы не в соответствии с потребностью организма, а в зависимости от изменений в поступлении витаминов.

Высказанные соображения могут быть продемонстрированы на примере 1,25-дигидрокси-кальциферола, образование которого в почках строго регулируется по типу обратной связи с участием паратиреоидного гормона. Эта регуляция является важнейшим механизмом, обеспечивающим гомеостаз кальция и сохранение его постоянного уровня в плазме крови, несмотря на существенные колебания поступления этого элемента с пищей и изменения потребности в нем при различных физиологических состояниях организма (быстрый рост, беременность, лактация и т.п.) [14, 15, 20].

Таким образом, наличие в обмене каждого витамина ряда стадий, осуществление которых под контролем регулирующих систем организма является необходимым условием реализации специфических функций данного витамина, можно рассматривать как важный механизм интеграции и регуляции обмена веществ.

1.3. Врожденные нарушения обмена и функции витаминов

Вместе с тем, поскольку осуществление специфических функций любого из витаминов опосредовано деятельностью целого ряда транспортных, ферментных и рецепторных белков, то у-

рата или частичное извращение генетической информации, кодирующей синтез одного из этих белков, может оказаться препятствием для выполнения данным витамином тех или иных его функций в организме.

Действительно, исследования обмена витаминов при некоторых патологических состояниях, внешне напоминающих классические авитаминозы, но, в отличие от последних, развивающихся при нормальной обеспеченности организма витаминами, привели к открытию врожденных нарушений обмена и функций витаминов, в основе которых, как оказалось, лежат генетические дефекты белков, участвующих в обмене и реализации функций того или иного витамина. Примерами подобных заболеваний могут служить витамин D-зависимый рахит, при котором в почках нарушено образование 1,25-дигидроксивитамина D, витамин D-резистентный рахит, врожденная мегалобластическая анемия, обусловленная дефектом структуры внутреннего фактора, необходимого для нормального всасывания витамина B₁₂, пиридоксинзависимый судорожный синдром, пиридоксинзависимая анемия и большое число других заболеваний. Анализ обширной литературы и собственных наблюдений позволил выделить врожденные нарушения обмена и функций витаминов в особую группу врожденных нарушений обмена веществ, предложить их классификацию, методы диагностики и лечения [20].

1.4. Дальнейшие перспективы развития витаминологии

Хотя фундаментальные представления о роли и механизме действия витаминов к настоящему времени в основном сформированы, тем не менее остается целый ряд вопросов, требующих дальнейшего, более глубокого исследования. Сохраняется интерес к изучению механизмов иммуномодулирующих и антипролиферативных эффектов гормональных форм витаминов А и D, созданию на их основе синтетических аналогов, сочетающих более высокую противовоспалительную и канцеропротекторную активность с менее выраженной токсичностью с целью создания эффективных лекарственных препаратов.

Ведутся исследования по разработке надежных методов ранней диагностики и эффективной коррекции врожденных нарушений обмена витаминов.

Наряду с этим можно ожидать сосредоточение усилий исследователей на таких слабо разработанных ранее аспектах как:

- выяснение молекулярных механизмов утраты способности к синтезу витаминов у животных и человека;

- применение методов генной инженерии для коррекции врожденных дефектов обмена и функции витаминов;

- разработка методов введения готовых коферментных форм через клеточные и субклеточные мембраны;

- изучение механизмов синтеза витаминов у растений и микроорганизмов с целью направленного создания новых сортов растений и микроорганизмов — эффективных продуцентов витаминов. Использование в этих же целях генной инженерии [1].

1.5. Критерии и методы оценки обеспеченности организма человека витаминами

Необходимым условием рационального профилактического и лечебного применения витаминов, уточнения потребности в них отдельных групп населения является наличие надежных критериев и методов оценки обеспеченности человека этими незаменимыми пищевыми веществами.

Раскрытие конкретных метаболических функций, механизма действия и путей обмена витаминов предопределило существенный прогресс в этой области, создав прочную, биохимическую основу для разработки принципиально новых, высокочувствительных и специфических критериев оценки витаминного статуса человека [23–25].

В настоящее время почти для каждого из витаминов разработаны критерии и набор методов, позволяющих всесторонне оценить состояние их обмена и обеспеченность ими организма как по содержанию каждого витамина или продуктов его обмена в крови и экскретах организма (прямые методы), так и по активности ферментативных или иных процессов, в осуществлении которых данный витамин принимает непосредственное участие (функциональные методы) [25].

За последние десятилетия в этих целях широко используются методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), радиоиммунного анализа и радиоконкурентного связывания, а также методы, основанные на определении активации тех или иных витаминзависимых ферментов при добавлении соответствующих коферментов (TDP-, FAD- и PALP-эффекты) [25].

Использование ВЭЖХ позволяет осуществлять количественное определение в биологических объектах индивидуальных ретиноидов, каротиноидов и токоферолов, а в сочетании с методами радиоконкурентного связывания — также транспортной и гормональной форм витамина D, присутствующих в плазме крови в нано- и пикограммовых количествах [23–25].

В отличие от клинико-физиологических методов оценки витаминного статуса, основанных на выявлении клинических микросимптомов витаминного дефицита, биохимические тесты позволяют выявить наиболее ранние, доклинические стадии недостаточной обеспеченности организма витаминами, характеризующиеся возникновением начальных метаболических нарушений и обозначаемых термином “маргинальная” или биохимическая форма дефицита витаминов.

Одновременно биохимические методы позволяют количественно оценить степень витаминной недостаточности, являясь, таким образом, наиболее надежным способом своевременного выявления лиц или групп населения, относящихся к группе риска по витаминному дефициту.

Столь же серьезный прогресс достигнут в разработке, совершенствовании и стандартизации методов количественного определения витаминов в продовольственном сырье и продуктах питания [24, 26, 27]. Накопление значительного массива данных в этой области дало возможность создать отечественные таблицы химического состава пищевых продуктов, включающие обширные сведения о содержании витаминов в сырье, пищевых продуктах и готовых блюдах [28], в том числе российского происхождения [29].

Наряду с прямыми, аналитическими методами оценки обеспеченности населения витаминами, существуют и широко используются так называемые расчетные методы. Эти методы основаны на полуколичественном учете фактически употребляемых продуктов питания, расчете количества поступающих с ними витаминов с помощью упомянутых выше справочных таблиц их химического состава и сопоставлении полученных значений с существующими нормами потребления соответствующих витаминов.

К сожалению, приходится констатировать, что эти методы во многих случаях завышают реальное поступление витаминов с пищей и нуждаются в тщательной проверке и совершенствовании с использованием прямого аналитического определения витаминов в реально потребляемом рационе.

Наряду с этим в последнее время назревает все большая потребность в разработке, совершенствовании и верификации неинвазивных методов оценки обеспеченности человека витаминами.

Динамичный характер условий жизни, труда и питания больших масс людей диктует необходимость постоянного контроля витаминной обеспеченности основных групп населения. Этот контроль, носивший до сих пор характер спорадических исследований, должен превратиться в

постоянно действующую систему надзора, проводимую на основе стандартных критериев и методов оценки витаминной обеспеченности с регулярным обобщением получаемых данных и выдачей на их основе рекомендаций по коррекции питания и дополнительной витаминизации.

Необходимым условием поддержания адекватной витаминной обеспеченности населения является также контроль за содержанием витаминов в продуктах питания. Необходимость такого контроля диктуется изменениями технологии изготовления и хранения продуктов питания, освоением новых источников пищи, созданием новых продуктов и питательных смесей, появлением на рынке большого количества новых, обогащенных витаминами и другими микронутриентами продуктов питания и биологически активных добавок к пище, а также новых, неизвестных ранее, разработчиков и производителей этой продукции.

Наряду с системой государственного надзора, этот контроль должен осуществляться независимыми органами гражданского общества, представляющими интересы как производителей, так и потребителей упомянутой продукции.

1.6. Физиологическая потребность в витаминах и рекомендуемые размеры их потребления (нормы)

Выяснение конкретных метаболических функций каждого из витаминов, разработка надежных критериев и методов количественной оценки обеспеченности ими организма человека — необходимое условие успешного решения одной из наиболее важных задач витаминологии — установления физиологических потребностей человека в витаминах и рекомендуемых норм их потребления.

Рассматривая эту проблему, следует, прежде всего, остановиться на некоторых терминологических тонкостях [30].

К сожалению, в отечественной литературе до сих пор отсутствует точная дифференцировка понятий “физиологическая потребность” в пищевом веществе и “рекомендуемый размер (уровень, величина, норма) потребления” этого вещества.

Так, в самом названии и тексте официальных “Норм физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР”, утвержденных коллегией Минздрава СССР 17 марта 1991 г., наряду с адекватными терминами “рекомендуемые нормы (величины) потребления”, “физиологические нормы питания”, в качестве равноценных им используются такие некорректные выражения как

“нормы физиологических потребностей”, “рекомендуемые размеры (величины) потребности” и т.д.

Между тем, эти два понятия — “физиологическая потребность” и “рекомендуемый размер (величина, уровень, норма) потребления” — при всей их тесной взаимосвязи, принципиально различны, как по вкладываемому в них смыслу, так и по методам их определения и количественному выражению. Смешение этих понятий ведет не только к терминологической, но и смысловой путанице, может служить причиной неправильных представлений и выводов.

Именно поэтому во всей зарубежной литературе, научной и в официальных документах, в том числе в документах ФАО/ВОЗ, переведенных на русский язык, прослеживается четкое разграничение терминов “requirement (needs)” и “recommended allowances (intakes)”.

В связи с этим представляется целесообразным более детально рассмотреть смысл и соотношение этих двух понятий [30].

Физиологическая потребность есть объективная реальность, предопределенная природой и условиями жизни человека. Она не зависит от наших знаний и установлений. Ее можно пытаться узнать, но ее нельзя “нормировать” или “рекомендовать”. В отличие от этого рекомендуемая норма (размер) потребления есть величина, устанавливаемая нами на основе наших знаний (или представлений) о физиологических потребностях человека.

Рекомендуемый размер (норма) потребления устанавливается с учетом физиологической потребности, однако он не идентичен и не равен ей, поскольку при его установлении должны учитываться индивидуальные различия потребностей отдельных людей, входящих в состав данной популяции. По определению, принятому Объединенной группой экспертов ФАО/ВОЗ в 1965 г., “рекомендуемые размеры потребления являются такими количествами, которые достаточны для поддержания нормального здоровья почти у всех людей”. Аналогичным образом Комитет по пищевым нормам (Committee on Dietary Allowances) Совета по пищевым продуктам и питанию Национальной академии наук США дает следующее определение: “рекомендуемые пищевые нормы (recommended dietary allowances) — это такие уровни потребления эссенциальных пищевых веществ, которые, по мнению комитета, на основе доступных научных знаний рассматриваются как достаточные для покрытия известных пищевых потребностей практически всех здоровых людей”.

В соответствии с этим, рекомендуемые размеры (нормы) потребления незаменимых пище-

вых веществ, как правило, превышают среднестатистическую физиологическую потребность на величину 2δ , что обеспечивает покрытие индивидуальных потребностей 97,5% популяции [31, 32].

В ряде случаев рекомендуемая норма потребления может, кроме того, обеспечивать создание “страховочного” запаса данного пищевого вещества, гарантирующего организм от быстрого развития дефицита при уменьшении его поступления с пищей или повышении потребности в нем организма (стресс, болезнь и т.п.).

Таким образом, соотношение между среднестатистической физиологической потребностью ($\text{ФП}_{\text{ср}}$) и рекомендуемой нормой потребления (РНП) может быть выражено в общем виде формулой:

$$\text{РНП} = (\text{ФП}_{\text{ср}} + 2\delta) * K_n,$$

где K_n – коэффициент надежности, учитывающий создание “страховочного” запаса.

Физиологическая потребность индивидуальна и изменяется для данного индивидуума в зависимости от возраста, физиологического состояния организма, условий внешней среды и труда. Рекомендуемая норма потребления по смыслу и практическому назначению этого понятия есть единая и постоянная для данной группы населения величина, перекрывающая, как указано выше, разброс индивидуальных потребностей 97,5% представителей этой популяционной группы.

Индивидуализация рекомендуемых размеров потребления для узких групп населения и тем более для каждого отдельного человека – неразрешимая и ненужная задача.

Неразрешимая потому, что она требует проведения для каждого человека сложных биохимических исследований по большому числу параметров, характеризующих потребность в каждом пищевом веществе, причем эти исследования, очевидно, необходимо повторять достаточно часто, чтобы учитывать изменения, обусловленные возрастом, сменой физиологических состояний, трудовой деятельностью и условий жизни. Ненужная, потому что организм человека приспособлен к нормальному существованию в довольно широких пределах надежного (достаточного и безопасного) поступления пищевых веществ и не нуждается (в этих пределах) в точном соблюдении какого-то одного строго установленного индивидуального уровня потребления того или иного пищевого вещества. В противном случае организм не мог бы существовать в реальных условиях, когда поступление пищевых веществ с фактическим рационом подвергается довольно значительным колебаниям.

По мере накопления новых данных о биохимических функциях и физиологических эффектах отдельных витаминов, влиянии различ-

ных уровней их потребления на эффективность функционирования физиологических систем организма, состояние здоровья, работоспособность, продолжительность и качество жизни рекомендуемые уровни потребления этих незаменимых пищевых веществ подвергаются периодическому уточнению и пересмотру [33].

В Российской Федерации в настоящее время продолжают действовать физиологические нормы потребления витаминов и других пищевых веществ, разработанные Институтом питания РАМН и утвержденные Министерством здравоохранения СССР в 1991 г.

В процессе проводимой в настоящее время работы по дальнейшему совершенствованию и уточнению этих норм целесообразно использовать опыт последнего издания Справочных величин пищевого потребления (Reference Dietary Intakes, RDI) витаминов и минеральных веществ США и Канады, изданных в 1997–2001 гг. [32, 34–37].

Эти справочные издания включают три вида величин:

- рекомендуемые нормы потребления (Recommended Dietary Allowances, RDA),
- адекватные уровни потребления (Adequate Intakes, AI),
- верхние приемлемые уровни потребления (Tolerable Upper Intake Level, UL).

Адекватные уровни потребления устанавливаются, когда имеющихся данных недостаточно для установления более точных рекомендуемых норм потребления. Верхние приемлемые уровни потребления, там, где они установлены, представляют собой максимальные уровни ежедневного потребления, не вызывающие никаких нежелательных эффектов.

Успехи в изучении физиологических функций и механизма действия витамина К и биотина, разработка надежных и высокоточных методов их количественного определения в продуктах питания и биохимических средах организма позволили экспертам США и Канады установить адекватные уровни потребления этих витаминов, отсутствующие до настоящего времени в нормах Российской Федерации.

Накопление данных, свидетельствующих, что потребление фолиевой кислоты в количествах, превышающих 200 мкг в сутки в два или более раза, существенно снижает риск онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и частоту врожденных пороков развития у новорожденных, послужило основанием к увеличению рекомендуемой нормы потребления этого витамина в США с 200 до 400 мкг, а для беременных – до 600 мкг в день.

В связи с важной ролью витамина D в профилактике не только рахита у детей, но и остеопороза у взрослых и пожилых, недостаточной обеспеченности этим витамином значительной части людей, особенно в зимнее время, адекватный уровень потребления этого витамина для взрослых людей до 50 лет установлен экспертами США и Канады в размере 200 МЕ (в России 100 МЕ), в возрасте 50–70 лет – 400 МЕ и старше 70 лет – 600 МЕ.

Эти изменения, очевидно, будут учтены и при предстоящем пересмотре рекомендуемых норм потребления витаминов в нашей стране.

2. Прикладные аспекты витаминологии

2.1. Мониторинг витаминной обеспеченности населения

Потребность в пище – извечная потребность всего живого. Однако наука о питании не есть набор раз и навсегда установленных истин. Физиологические потребности человека в основных пищевых веществах и энергии изменяются вместе с изменениями условий труда и быта. Не остается неизменным набор и качество продовольственного сырья и продуктов питания, технологические приемы их переработки и хранения, существенно влияющие на химический состав и пищевую ценность этих продуктов.

Постоянный мониторинг пищевого статуса различных групп населения, разработка, осуществление и оценка эффективности крупномасштабных программ, направленных на коррекцию и профилактику имеющихся дефектов, оптимизацию питания широких масс людей – важнейшая задача современной медицинской науки и гигиены питания.

Необходимость в таком мониторинге и ширококом осуществлении надежных превентивных мер особенно возрастает в годы социальных потрясений и реформ, которые переживает Российская Федерация.

В соответствии с этими задачами Институт питания Российской Академии медицинских наук, располагающий современными клинико-биохимическими методами оценки витаминного статуса человека, проводит, начиная с 1983 г., в сотрудничестве с региональными научными учреждениями медицинского и технологического профиля, массовые обследования различных групп населения: беременных женщин, детей дошкольного возраста, учащихся общеобразовательных школ и профтехучилищ, студентов высших учебных заведений и работников различных профессий в разных регионах страны [38–53].

Результаты этих обследований и многочисленные данные других авторов [54–62] выявили

крайне недостаточное потребление витаминов и ряда минеральных веществ (железо, йод, кальций и др.) у значительной части населения России.

Особенно неблагоприятно обстоит дело с витамином С, недостаток которого, по обобщенным данным, выявляется у 80–90% обследуемых людей, а глубина дефицита достигает 50–80%; 40–80% недостаточно обеспечены витаминами В₁, В₂, В₆, фолиевой кислотой, 40–50% испытывают недостаток β-каротина и других каротиноидов [19, 63, 64].

Дефицит витаминов и упомянутых выше минеральных веществ оказался наиболее распространенным и одновременно наиболее опасным для здоровья отклонением в питании от рациональных, физиологически обоснованных норм.

Эта тревожная ситуация в общих чертах сохраняется и в настоящее время.

Обобщение имеющихся данных, базирующихся на результатах клинико-биохимических обследований нескольких тысяч человек из различных регионов страны, позволяет следующим образом охарактеризовать ситуацию с обеспечением детского и взрослого населения витаминами:

1. Выявляемый дефицит затрагивает не один какой-то витамин, а имеет характер сочетанной недостаточности витаминов С, группы В и каротина, т.е. является полигиповитаминозом.

2. Дефицит витаминов обнаруживается не только весной, но и в летне-осенний, наиболее, казалось бы, благоприятный период года, и, таким образом, является постоянно действующим неблагоприятным фактором.

3. У значительной части детей, беременных и кормящих женщин поливитаминный дефицит сочетается с недостатком железа, что является причиной широкого распространения скрытых и явных форм витаминожелезодефицитной анемии.

4. В целом ряде регионов поливитаминный дефицит сочетается с недостаточным поступлением кальция, йода, селена и ряда других макро- и микроэлементов.

5. Дефицит микронутриентов выявляется не у какой-то ограниченной категории детей и взрослых, а является уделом практически всех групп населения во всех регионах страны.

Таким образом, недостаточное потребление микронутриентов является массовым и постоянно действующим фактором, оказывающим отрицательное влияние на здоровье, рост, развитие и жизнеспособность всей нации [19, 63, 64].

2.2. Последствия недостаточного потребления витаминов в современных условиях

Недостаточное потребление витаминов наносит существенный ущерб здоровью: снижает

физическую и умственную работоспособность, сопротивляемость различным заболеваниям, усиливает отрицательное воздействие на организм неблагоприятных экологических условий, вредных факторов производства, нервно-эмоционального напряжения и стресса, повышает профессиональный травматизм, чувствительность организма к воздействию радиации [65–72], сокращает продолжительность активной трудоспособной жизни.

Недостаточное поступление витаминов в детском и юношеском возрасте отрицательно сказывается на показателях физического развития, заболеваемости, успеваемости, способствует постепенному развитию обменных нарушений, хронических заболеваний и, в конечном итоге, препятствует формированию здорового поколения [73–79].

Дефицит витаминов у беременных и кормящих женщин, потребность которых в этих пищевых веществах особенно велика, наносит большой ущерб здоровью матери и ребенка, увеличивает детскую смертность, является одной из причин недоношенности, нарушений физического и умственного развития детей. Особенно опасен в этом отношении дефицит фолиевой кислоты, наблюдаемый в настоящее время в России у 70–100% беременных женщин [53, 80–85].

Опасность гиповитаминозного фона как социально-гигиенического фактора усугубляется его массовостью, отсутствием яркой специфической симптоматики, недостаточной информированностью населения и медицинских работников о реальной распространенности гиповитаминозов и их последствиях для здоровья, отсутствием надлежащей настороженности в этом вопросе.

2.3. Причины недостаточного потребления витаминов в современных условиях

Недостаточное поступление микронутриентов с пищей — общая проблема всех цивилизованных стран. Она возникла как неизбежное следствие снижения энерготрат и соответствующего уменьшения общего количества пищи, потребляемой современным человеком [1, 2, 63, 64, 86, 87].

Физиологические потребности организма человека в витаминах и минеральных веществах сформированы всей предшествующей эволюцией, в ходе которой обмен веществ у человека приспособился к тому количеству биологически активных веществ, которые он получал с большими объемами простой натуральной пищи, соответствующими столь же большим энерготратам наших предков.

В течение последних трех–пяти десятилетий

в результате технической революции и крупных социальных изменений средние энерготраты человека снизились в 2–2,5 раза. Во столько же уменьшилось или, по крайней мере, должно было уменьшиться потребление пищи — иначе наблюдается переизбыток, избыточный вес, а это прямой путь к диабету, гипертонической болезни, атеросклерозу и другим “прелестям” цивилизации.

По данным американских страховых компаний, 20%-ый избыток массы тела повышает риск гибели от инфарктов и инсультов на 24 и 13% соответственно; от диабета и его осложнений — в 2,0–2,5 раза; возрастание массы тела против нормы на 40% увеличивает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 60–90%, от диабета — в 3–5 раз! [88].

Но пища не только источник энергии, она одновременно источник витаминов, макро- и микроэлементов. И, уменьшая общее количество потребляемой пищи, мы неизбежно обрекаем себя на витаминный голод, на дефицит важнейших минеральных веществ.

Расчеты показывают, что даже самый идеально построенный рацион, рассчитанный на 2500 ккал в день (а это средние энерготраты современного россиянина), дефицитен по большинству витаминов по крайней мере на 20% [89].

До настоящего времени в сознании большей части населения, в том числе и медицинских работников, со школьной скамьи витамины ассоциируются с овощами и фруктами, и решение проблемы улучшения витаминного статуса традиционно видится в увеличении их потребления. Ни в коей мере не отрицая всю важность этой меры, необходимо, однако, подчеркнуть, что в действительности овощи и фрукты могут служить сколько-нибудь надежным источником только двух витаминов: аскорбиновой (витамин С) и фолиевой кислот, а также каротина — и то лишь в том случае, если набор потребляемых овощей и фруктов будет достаточно разнообразен и велик. Так, например, содержание витамина С в яблочном соке составляет всего 2 мг на 100 г и, таким образом, чтобы получить с этим соком суточную физиологическую норму этого витамина, составляющую 60 мг, нужно выпивать не менее 3 (!) литров или 15 (!) стаканов указанного сока в день.

Что касается витаминов группы В, а также жирорастворимых витаминов А, Е и D, то их основными источниками являются отнюдь не овощи, а такие высококалорийные продукты, как мясо, печень, почки, яйца, молоко, сливочное и растительное масло, хлеб из муки грубого помола, крупы, сохраняющие внешнюю богатую витаминами и минеральными веществами оболочку.

ку (гречневая, овсяная, пшено и т.п.), и опять-таки в количествах, существенно превышающих наши современные привычки и нормы питания. Чтобы получить необходимую суточную норму витамина В₁, составляющую для лиц, занятых легким трудом или трудом средней тяжести в среднем 1,4 мг, нужно съесть 700–800 г хлеба из муки грубого помола или 1100–1200 г белого хлеба, или килограмм нежирного мяса, лучше телятины. Кто при современных энергозатратах может позволить себе без вреда для здоровья такие объемы пищи?

Наряду со снижением энергозатрат, делающим необходимым уменьшение общего количества потребляемой пищи, существенная роль среди причин недостаточного потребления микронутриентов современным человеком принадлежит также таким факторам как монотонизация рациона, утрата им разнообразия, сведение к узкому стандартному набору нескольких основных групп продуктов и готовых блюд; увеличение потребления рафинированных, высококалорийных, но бедных витаминами и минеральными веществами продуктов питания (белый хлеб, макаронные, кондитерские изделия, сахар, спиртные напитки и т.п.); возрастание в нашем рационе доли продуктов, подвергнутых консервированию, длительному хранению, интенсивной технологической обработке, что неизбежно ведет к существенной потере витаминов.

Вследствие этого общедоступный рацион на 2000–2500 ккал, соответствующий средним энергозатратам современного человека, не может обеспечить его физиологические потребности в витаминах и других биологически активных пищевых веществах, адаптированные к тому их количеству, которое содержалось в эволюционно привычном рационе на 4000–4500 ккал, соответствующем энергозатратам предшествующих поколений и составленном, как правило, из натуральных продуктов.

В современной России действие этих факторов, общих для всех экономически развитых стран, усугубляется уменьшением потребления мясных и молочных продуктов вследствие обеднения значительной части населения, отсутствием национальной привычки к регулярному употреблению большого количества овощей и ряда других навыков рационального питания и здорового образа жизни.

В то же время в условиях научно-технической революции, повышения нервно-эмоционального напряжения, воздействия неблагоприятных факторов производства и внешней среды, потребность человека в микронутриентах как важнейшем защитном факторе не только не снижается, но, наоборот, существенно возрастает.

В результате этих объективных и субъективных причин проблема рационализации питания и оздоровления населения, приведения рациона в соответствие с реальными физиологическими потребностями человека оказывается неразрешимой за счет только увеличения потребления натуральных продуктов-витаминоносителей и простого наращивания объемов производства пищевых продуктов, а требует качественно новых подходов и решений.

2.4. Обогащение пищевых продуктов микронутриентами – надежный путь восполнения их дефицита

Мировой и отечественный опыт убедительно свидетельствует, что наиболее эффективным и целесообразным с экономической, социальной, гигиенической и технологической точек зрения способом кардинального улучшения обеспеченности населения недостающими микронутриентами в современных условиях является разработка, производство и регулярное включение в рацион специализированных продуктов питания, дополнительно обогащенных этими ценными биологически активными веществами до уровня, соответствующего физиологическим потребностям человека [86, 87, 90–94].

Большой вклад в разработку проблемы повышения пищевой ценности продуктов питания, обогащение их витаминами и другими жизненно важными пищевыми веществами внесли отечественные ученые, специалисты в области рационального питания, технологи, организаторы производства и инженерно-технические работники различных отраслей пищевой промышленности [91, 95–97].

Уже в 1939 году, на 5 лет раньше, чем в США, в нашей стране было начато обогащение муки высшего и первого сорта витаминами В₁, В₂ и РР до их уровня в исходном зерне. Аналогичные меры были законодательно введены Сенатом США только во время Второй мировой войны в 1943 г. В послевоенные годы в нашей стране были затрачены большие усилия на организацию обогащения витамином С питьевого молока и кефира, а также третьих блюд в детских дошкольных учреждениях, больницах, санаториях, домах отдыха и родильных домах.

Однако к началу 90-х гг. прошлого века стало очевидно, что проблема повышения пищевой и, прежде всего, витаминной ценности продуктов питания не нашла в нашей стране адекватного решения, о чем свидетельствовали упомянутые результаты массовых обследований витаминной обеспеченности различных групп детского и взрослого населения.

Одной из причин этого неудовлетворительного состояния, наряду с консерватизмом и неповоротливостью министерств и ведомств агропромышленного комплекса, отсутствием у пищевой промышленности экономической заинтересованности в развитии производства витаминизированных пищевых продуктов, была нерешенность ряда принципиально новых, поставленных жизнью проблем медико-биологического, гигиенического, научного и технологического характера. Прежде всего отсутствовали общие научно обоснованные принципы обогащения продуктов питания, определяющие выбор обогащаемых продуктов, набор и уровень закладки обогащающих веществ с учетом физиологических потребностей человека, защитных свойств добавляемых соединений, их достаточности и безопасности, взаимной сочетаемости и сохранности.

Происшедшее в 50–90-е годы существенное снижение энерготрат и уменьшение среднелюдского потребления хлеба с 700–800 до 200–300 г сделало необходимым переход от старого принципа восполнения потерь витаминов при приготовлении муки высшего и первого сорта до уровня их содержания в исходном зерне к принципу дополнительного обогащения с тем, чтобы 200–300 г хлеба могли обеспечить 40–60% физиологической потребности в добавляемых витаминах.

Аналогичный принцип следовало бы применить и при обогащении незаменимыми пищевыми веществами других продуктов питания.

Результаты обследований, выявивших массовое распространение полигиповитаминозов, т.е. сочетанных дефицитов целого ряда витаминов, требовали существенного расширения набора добавляемых витаминов, создания продуктов, обогащенных всем спектром этих недостающих человеку биологически активных веществ. Особенно остро встал вопрос об обогащении продуктов питания фолиевой кислотой, широко распространенный дефицит которой является причиной одной из форм анемии, а также врожденных нарушений развития новорожденных.

Сочетание полигиповитаминозов с недостаточным потреблением ряда макро- и микроэлементов, прежде всего кальция, железа и йода, делало желательным включение этих минеральных веществ в общий спектр добавок, обогащающих пищевые продукты.

Существенное расширение спектра биологически активных добавок делало необходимым разработку нового поколения продуктов питания, обогащенных не каким-то одним или небольшим числом полезных компонентов, а, по возможности, всем или наиболее полным комплексом витаминов, минеральных веществ и пищевых волокон в сочетании, когда это возможно, со снижением

калорийности и введением вкусовых и ароматических добавок, обеспечивающих высокие органолептические свойства обогащенного продукта.

В свою очередь это требовало разработки и организации производства комплексных обогащающих добавок, содержащих, по возможности, в одной готовой смеси весь набор вносимых витаминов и других обогащающих или вспомогательных компонентов.

Решению перечисленных задач были посвящены исследования, выполнявшиеся с 1985 г. в отделе витаминологии и витаминизации пищевых продуктов Института питания Российской академии медицинских наук (руководитель — заслуженный деятель науки РФ, проф. В. Б. Спиричев), лаборатории технологии новых специализированных продуктов профилактического действия того же Института (руководитель — д.т.н. Л. Н. Шатнюк), в Кемеровском политехническом институте (руководитель — д.б.н. В. М. Позняковский) и ряде отраслевых институтов молочной, мясной, хлебопекарной, кондитерской и других отраслей пищевой промышленности [98–102].

На основании этих исследований и изучения мирового опыта были сформулированы научно обоснованные принципы обогащения пищевых продуктов микронутриентами, охватывающие основные медико-биологические и технологические аспекты этой проблемы [98, 99, 103–106].

Одновременно был разработан и апробирован на практике широкий набор поливитаминных и витаминно-минеральных добавок для обогащения как пищевых продуктов массового потребления на предприятиях пищевой промышленности, так и готовых блюд на кухнях и пищеблоках детских, учебных и лечебно-профилактических учреждений [99].

Рецептуры этих обогащающих смесей сбалансированы в соответствии с физиологическими потребностями человеческого организма и с учетом накопленных Институтом питания РАМН данных о распространенности и глубине дефицита тех или иных микронутриентов в структуре питания различных групп детского и взрослого населения разных регионов России.

Физико-химические формы и свойства входящих в состав этих смесей витаминов и минеральных солей подобраны таким образом, чтобы обеспечить их максимальную сохранность, а также технологическую и органолептическую сочетаемость с обогащаемыми этими смесями продуктами питания.

Закладка витаминов и минеральных веществ в обогащающие смеси осуществляется с учетом

накопленных Институтом питания РАМН и компанией “Валетек Продимпэкс” данных об их сохранности в процессе как изготовления и хранения этих смесей, так и в процессе обогащения и последующего хранения обогащенного продукта с тем, чтобы в соответствии с принятыми в большинстве стран мира требованиями, средняя порция обогащенного продукта обеспечивала от 20 до 50% рекомендуемого суточного потребления обогащающих этот продукт микронутриентов.

Наряду с разработкой и производством витаминно-минеральных обогащающих смесей, специалистами Института питания и компанией “Валетек Продимпэкс” организовано промышленное производство серии готовых продуктов питания, обогащенных большим набором недостающих микронутриентов, в том числе витаминами С, А, Е, D, В₁, В₂, В₆, В₁₂, ниацином, фолиевой кислотой, пантотеновой кислотой, биотином, β-каротином, железом, кальцием, магнием, йодом, для их широкого использования в питании организованных коллективов и в домашних условиях. Среди них:

1. *Концентрат напитка “Золотой шар” с витаминами и каротином*, один стакан которого надежно восполняет недостаточное поступление 12 витаминов и β-каротина с рационом.

2. *Концентрат напитка “Золотой шар” с витаминами и каротином на фруктозе* с подсластителем аспартамом для больных диабетом и здоровых людей, ограничивающих потребление сахара и калорийность рациона.

3. *Концентрат напитка “Золотой шар” с витаминами, каротином и железом* для коррекции и профилактики сочетанных железо-витаминодефицитных состояний и анемии у детей и женщин.

4. *Концентрат напитка “Золотой шар” с витаминами, каротином, кальцием и магнием* — для эффективной профилактики рахита у детей, нарушений витаминно-минерального баланса у беременных и кормящих женщин, постменопаузного, кортикостероидного и старческого остеопороза у женщин и мужчин.

5. *“Фруктовит” и “Фруктовит лимонный”* — низкокалорийные заменители сахара на основе фруктового сахара (фруктозы), обогащенные витамином С, для больных диабетом и здоровых людей, ограничивающих потребление сахара и калорийность рациона.

6. *Сироп шиповника “Золотой шар” с 12 витаминами, железом и йодом* — для восполнения их дефицита и укрепления здоровья детей дошкольного и школьного возраста.

7. *Концентрат киселя “Золотой шар” с 12 витаминами и каротином* — для использования в качестве третьего блюда в организованных кол-

лективах и домашних условиях.

8. *“Бета-каротин в растительном масле”* для защиты иммунной системы и восполнения недостаточного поступления этого каротиноида с обычным рационом.

9. *“Соль пищевая йодированная”* для восполнения дефицита йода и профилактики связанных с этим дефицитом нарушений, обогащенная йодом в форме стабильного, хорошо усваиваемого организмом йодата калия до уровня 40 мкг йода на 1 г соли, со сроком годности не менее 2-х лет.

10. *“Соль пищевая профилактическая”* с заменой 30% натрия на калий и магний для профилактики гипертонической болезни, улучшения работы сердца, сосудов и почек.

11. *“Соль пищевая профилактическая йодированная”*, объединяющая ценные качества двух предыдущих солей: замена 30% натрия на калий и магний и обогащение йодатом калия до уровня 40 мкг йода на 1 г соли.

Эти продукты, как и упомянутые выше поливитаминные и витаминно-минеральные добавки, прошли успешные клинические испытания, сертифицированы и рекомендованы Министерством здравоохранения РФ и департаментом госсанэпиднадзора Минздрава РФ к широкому использованию в пищевой промышленности и питании детского и взрослого населения.

Высокая эффективность разработанных Институтом питания и фирмой “Валетек Продимпэкс” пищевых добавок, а также обогащенных ими продуктов питания убедительно подтверждена многочисленными апробациями на обширных группах детского и взрослого населения с прямой аналитической демонстрацией их положительного влияния на общепринятые показатели обеспеченности организма соответствующими микронутриентами и состояние здоровья обследуемых контингентов [107–110].

Одобренная Правительством Российской Федерации в августе 1998 г. “Концепция государственной политики в области здорового питания населения России” рассматривает развитие производства обогащенных микронутриентами продуктов питания в качестве важнейшей и первоочередной меры, от которой решающим образом зависит улучшение питания и здоровья детского и взрослого населения России [111].

3. Научные основы профилактического и лечебного применения витаминов

Высокая эффективность витаминов в коррекции разнообразных нарушений, возникающих при болезнях витаминной недостаточности (цинге, пеллагре, бери-бери, злокачественной анемии

Аддисона-Бирмера), не могла в свое время не повлечь за собой бесчисленные попытки лечебного применения витаминов при самых различных заболеваниях, не связанных непосредственно с дефицитом этих незаменимых пищевых веществ.

Столь широкому подходу к “витаминотерапии” немало способствовало отсутствие четких представлений об истинной роли витаминов в организме и их механизме действия, отношение к ним как к неспецифическим стимуляторам, активаторам и регуляторам обмена веществ.

К сожалению, приходится признать, что и до настоящего времени, по крайней мере в отечественной медицине, отсутствует четкая научная система рационального, патогенетически оправданного применения витаминов. Их использование носит необязательный, а зачастую и произвольный характер. Случаен набор назначаемых витаминов. Не всегда обоснованы дозы и способы их введения. Отсутствуют ясные представления о целях, способах и реальных возможностях витаминoproфилактики и витаминотерапии.

Существующая практика профилактического и лечебного применения витаминов в значительной степени деформирована: вместо их широкого использования в физиологических дозах для специфической профилактики и коррекции первичных и вторичных гиповитаминозов, акцент оказался смещенным в сторону использования их неспецифических, фармакодинамических свойств, в ряде случаев не имеющих непосредственного отношения к истинным физиологическим функциям того или иного витамина и проявляющихся при их введении в дозах, многократно превышающих реальную потребность организма.

Такой подход к витаминам, как к лекарствам, неизбежно сужает базу их профилактического и лечебного применения, а побочные эффекты, возникающие при подобной мегавитаминной терапии, настраивают врача и широкую публику против применения витаминов даже в тех ситуациях и дозах, в каких они действительно полезны и необходимы.

Между тем, прогресс фундаментальных, преимущественно биохимических, исследований, завершившийся выявлением первичных метаболических функций и расшифровкой молекулярных механизмов действия практически всех известных витаминов, создает реальную научную основу для рационализации их профилактического и клинического применения.

Не вызывает сомнения, что профилактическое и лечебное применение витаминов должно базироваться на четких представлениях об их физиологических функциях и механизме действия.

В этой связи необходимо подчеркнуть, что витамины — это не лекарства, а незаменимые пищевые вещества, т.е. такие компоненты пищи, которые абсолютно необходимы организму для поддержания жизненных функций, но которые организм не синтезирует или синтезирует в недостаточных количествах и потому должен получать в готовом виде: с пищей, или, если в обычной пище их не хватает, в виде специальных добавок, в том числе фармацевтических препаратов.

Как известно, специфическая функция большинства витаминов состоит в том, что они в виде образующихся из них в организме коферментов или простетических групп входят в состав активных центров белков-ферментов и таким образом принимают участие в механизмах ферментативного катализа многообразных реакций обмена веществ, лежащих в основе всех процессов жизнедеятельности и функций организма.

При этом важно помнить, что ни сам витамин, ни синтезируемые из них в организме коферменты каталитическим действием не обладают. Каталитическая функция присуща лишь ферменту как целому, т.е. комплексу кофермента с апоферментным белком.

Это обстоятельство, как уже упоминалось, имеет решающее значение для поддержания гомеостаза и регуляции обмена веществ, поскольку биосинтез белковой части фермента и его функционирование как целого являются основными точками приложения многообразных регулирующих механизмов, обеспечивающих интеграцию обмена веществ и его адаптацию к изменяющимся внутренним потребностям и внешним условиям. Поддержание гомеостаза, да и само существование организма, было бы невозможно, если бы витамины и их коферментные формы обладали собственной каталитической активностью и функционирование витаминзависимых ферментов контролировалось бы не регулирующими механизмами организма, а поступлением витаминов извне.

С этой точки зрения представление о витаминах как стимуляторах, катализаторах и регуляторах обмена веществ не может быть признано корректным. Назначение витамина может стимулировать связанную с ним биохимическую реакцию только в том случае, если ее активность снижена из-за недостатка этого витамина и не может интенсифицировать ее свыше предела, определяемого концентрацией соответствующего белка-апофермента, синтез которого не зависит от поступления витамина, а регулируется контрольными, в том числе генетическими, механизмами самого организма.

Как сказал в свое время академик В. А. Энгельгардт: “Витамины проявляют себя не своим

присутствием, а своим отсутствием”.

Что касается витаминов-прогормонов А и D, то их превращение в гормональные формы: ретиноевую кислоту и 1,25-диоксивитамин D также находится под жестким контролем регулирующих систем организма, а сродство этих форм к соответствующим рецепторам на несколько порядков превышает сродство к ним исходных витаминов. Только в дозах, в тысячи и более раз превышающих физиологическую потребность, эти витамины могут проявить гормоноподобные эффекты, с чем, по-видимому, и связана, по крайней мере частично, их токсичность в этих высоких дозах.

Аналогичным образом витамины-антиоксиданты осуществляют свои функции не изолированно, не по принципу “чем больше, тем лучше”, а в качестве взаимосвязанных и взаимозависимых участников сложной системы антиоксидантной защиты организма. В этой системе каждый из антиоксидантов: токоферолы, аскорбиновая кислота, отдельные каротиноиды и биофлавоноиды занимают свое место и выполняют свою функцию наряду с ферментами, инактивирующими активные формы кислорода (супероксиддисмутаза, каталаза) и репарирующими вызванные ими повреждения (глутатионпероксидаза и др.) [112].

Недостаток любого компонента, слабость любого звена в этой сложной системе, работающей как единый сочетанный механизм, неизбежно будет нарушать ее работу. Но вряд ли есть основания ожидать, что избирательное увеличение мощности одного или нескольких изолированных звеньев этой системы путем дополнительного введения повышенных доз того или иного антиоксиданта или их сочетаний может существенным образом повлиять на эффективность ее работы в целом, поскольку эта эффективность будет ограничена мощностью других лимитирующих звеньев.

Этой особенностью действия витаминов: высокой эффективностью в коррекции нарушений, обусловленных их дефицитом, и неспособностью корректировать аналогичные или сходные нарушения, вызванные иными причинами, в значительной степени объясняется противоречивость результатов, получаемых при применении витаминов для профилактики и лечения различных заболеваний, не связанных непосредственно с их дефицитом, в том числе сердечно-сосудистых и онкологических [113–121].

Из этого обстоятельства следует, что основным, а в большинстве случаев и единственным, патогенетически оправданным показанием для профилактического или лечебного применения

того или иного витамина является реальное, доказанное наличие его первичного или вторичного дефицита [19].

На первый взгляд этот вывод существенно ограничивает клиническое использование витаминов. В действительности же, ставя применение витаминов на объективную, научную основу, такой подход существенным образом расширяет область и эффективность их использования. Ибо реальная распространенность, глубина и опасность первичных и вторичных гиповитаминозов намного превосходят те представления, которые имеются по этому вопросу у большей части населения и практических врачей.

Наиболее существенные области научно обоснованного, патогенетически оправданного применения витаминов в профилактических и лечебных целях можно систематизировать следующим образом.

В профилактических целях:

1. Профилактика первичных гипо- и авитаминозов, обусловленных:

- недостаточным поступлением витаминов с пищей;

- усиленным расходом и повышенной потребностью в витаминах (стресс, физические нагрузки и перенапряжение, воздействие экологически вредных факторов, курение, алкоголь).

2. Повышение защитных сил организма, снижение риска простудных, сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний.

В лечебных целях:

1. Лечение первичных авитаминозов.

2. Профилактика и (или) лечение вторичных нарушений обмена и функции витаминов, обусловленных:

- патологическими процессами;
- хирургическими вмешательствами;
- лекарственной и физиотерапией;
- диетическими ограничениями.

3. Коррекция врожденных, генетически обусловленных нарушений обмена и функций витаминов.

4. Использование физиологически неоправданных высоких доз витаминов в терапии различных заболеваний.

Прежде всего важное значение имеет массовое профилактическое использование витаминов в дозах, близких физиологическим потребностям человека, как для восполнения их недостаточного поступления с обычным рационом, так и для компенсации повышенного расхода витаминов при стрессе, усиленной физической нагрузке, воздействии вредных факторов внешней среды, курении, злоупотреблении алкоголем и т.п.

Недостаточная обеспеченность организма ви-

таминами, характерная для большинства условно здоровых людей, усугубляется при любых заболеваниях, в частности при болезнях желудочно-кишечного тракта, печени и почек, при которых имеет место нарушение всасывания и утилизации витаминов. Лекарственная терапия, антибиотики, различные ограничения в диетах, хирургические вмешательства, нервные переживания и стресс — все это углубляет витаминный голод. Нарастающий дефицит витаминов, нарушая обмен веществ, усугубляет течение различных болезней, препятствует их успешному лечению.

Сказанное убеждает, что лечение любого больного должно включать коррекцию имеющегося поливитаминого дефицита и поддержание оптимальной витаминной обеспеченности организма путем обязательного включения в комплексную терапию поливитаминовых препаратов или, что более физиологично, продуктов лечебно-профилактического питания, дополнительно обогащенных этими ценными пищевыми веществами [19, 116, 117].

Витаминам и витаминзависимым биохимическим превращениям принадлежит решающая роль в осуществлении ключевых процессов жизнедеятельности: делении клеток и клеточной дифференцировке, росте и обновлении важнейших органов и тканей, функционировании основных защитных систем гуморального и клеточного иммунитета, детоксикации чужеродных веществ, антиоксидантной системы и т.п. Недостаточное поступление витаминов неизбежно приводит к нарушениям и сбоям в работе этих систем, ослабляет защитные силы, снижает устойчивость организма к самым различным заболеваниям, неблагоприятным воздействиям внешней среды, способствует развитию обменных нарушений и хронических заболеваний, ускоряет изнашивание и старение организма.

В связи с этим в последние десятилетия все большее внимание как исследователей, так и специалистов практической медицины привлекает проблема профилактического использования витаминов для снижения риска не только простудных, но и основных, наиболее грозных заболеваний современного человека: сердечно-сосудистых, онкологических, остеопороза и ряда других [113–121].

Уже упомянутая неоднозначность получаемых в подобных исследованиях результатов обусловлена, на наш взгляд, именно тем, что защитный профилактический эффект дополнительного приема витаминов может проявиться (и проявляется!) только в тех случаях, когда наблюдаемый контингент или его часть недостаточно этими витаминами обеспечены и не может иметь

места, когда такая профилактика адресуется к уже исходно хорошо обеспеченной ими популяции.

Что касается лечебного применения витаминов, то патогенетически бесспорным является их использование в лечении первичных авитаминозов, из которых в настоящее время в индустриальных странах встречается, да и то довольно редко, пожалуй только рахит, а также для коррекции вторичных нарушений обмена и функции витаминов под влиянием патологического процесса (нарушение всасывания жирорастворимых витаминов А, D, Е и К при заболеваниях желчного пузыря), хирургических вмешательств (нарушение всасывания витаминов при удалении верхних отделов желудочно-кишечного тракта), лекарственной терапии (применение антивитаминов, некоторых антибиотиков), различных ограничениях при применении диет, парентеральном питании и т.п.

Особую группу заболеваний, требующих применения, как правило, высоких доз витаминов и парентеральных способов введения, образуют врожденные, генетически обусловленные дефекты обмена и функций витаминов.

Значительно менее бесспорным и требующим дальнейших широких и всесторонних исследований является использование нефизиологически высоких доз витаминов в терапии различных заболеваний, не связанных непосредственно с дефицитом или нарушением функции того или иного витамина, когда для достижения желаемого терапевтического эффекта используются не специфически витаминные свойства его молекулы, а иные, порой побочные, фармакологические эффекты, проявляемые им в дозах, существенно превышающих физиологическую потребность.

Вместо заключения

В рамках одной статьи невозможно рассмотреть все многообразие проблем и аспектов, охватываемых современной витаминологией.

За пределами нашего внимания остались такие важные вопросы как биоусвояемость витаминов, их биодоступность из различных форм, источников и сочетаний.

Мы практически не коснулись взаимодействия витаминов с макро- и микроэлементами, другими пищевыми веществами, возможности и целесообразности их совместного или раздельного применения.

Также заслуживает рассмотрения прогресс в области научных и технологических разработок, связанных как с развитием производства самих витаминов, так и с созданием разнообразных новых форм их использования, в частности:

- специальных форм отдельных витаминов и их смесей для различных видов фармацевтической или пищевой продукции, обеспечивающих, с учетом особенностей их рецептуры и технологии, хорошую сохранность и высокие потребительские качества конечного продукта (водорастворимые формы жирорастворимых витаминов, микрокапсулированные формы и формы на носителях, специальные смеси для прямого таблетирования, особые смеси со вкусоароматическими добавками для шипучих или жевательных таблеток, напитков и т.п.);

- комплексных поливитаминных и витаминно-минеральных смесей с большим набором функционально связанных витаминов макро- и микроэлементов для производства соответствующих фармацевтических препаратов, биологически активных добавок к пище и обогащения различных продуктов питания;

- новых поливитаминных и витаминно-минеральных комплексов третьего поколения, включающих, наряду с витаминами, макро- и микроэлементами, также другие биологически активные вещества природного происхождения, предназначенные:

- для разных половых и возрастных групп людей;

- для поддержания функциональной активности отдельных органов и систем организма человека ;

- для профилактики и снижения риска основных заболеваний современного человека, таких как остеопороз, диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания;

- для использования в комплексной терапии упомянутых и иных заболеваний в целях повышения ее эффективности.

Отдавая должное руководителям и специалистам предприятий отечественной витаминной промышленности, сумевшим в трудные годы реформ не только сохранить, но и в чем-то повысить ее производственный потенциал, приходится, тем не менее, признать, что основным источником упомянутого выше научно-технологического прогресса были разработки иностранных фирм, прежде всего специалистов “Хоффман-Ла Рош”, и этот прогресс пока явно недостаточно затронул отечественных производителей.

Среди прочих причин этого отставания следует назвать недостаточный научно-теоретический потенциал соответствующих подразделений заводов-производителей, отсутствие в стране профессиональной подготовки высококвалифицированных специалистов, сочетающих современные научные знания в области химии, биохимии и технологии витаминов, неспособность НПО

“Витамины” в этих трудных условиях сохранить свою роль передового научно-технологического центра витаминной промышленности и практически прекратившего свое существование в этом качестве.

В то же время в связи с резким снижением государственного финансирования научно-теоретических исследований и практического ухода государства из сферы прикладных разработок, обслуживающих промышленность, потребность в подобном центре не только не снижается, но существенно возрастает.

Это является основанием целесообразности создания негосударственного научно-технологического центра, функционирующего на коммерческой основе по заказам производителей и потребителей витаминной продукции и осуществляющего независимый контроль качества подобной продукции в целях защиты прав ее потребителей.

THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS OF MODERN VITAMINOLOGY

V. B. Spirichev

Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;
e-mail: shatnjuk@post.ru

S u m m a r y

General subjects and achievements of modern vitaminology are discussed.

The most impressive success in fundamental vitaminology during last three-four decades was achieved in the following areas:

- elucidation of vitamins metabolic roles and molecular mechanisms in their action;

- development and improvement of highly sensitive modern methods for analytical vitamins determination in biological objects and food;

- creation of reliable criteria and methods for human vitamin status assessment;

- examination of physiological human vitamin requirements and establishment of Recommended Dietary Allowances (RDA) or Adequate Levels (AL) of their intake;

- elaboration of scientific grounds for reasonable vitamins application in diseases prevention and treatment.

In the field of applied vitaminology main attention during last decades was given to the next subjects:

- regular broad vitamin status examination of representative groups of population;

- reasoning, development, realization and evaluation

tion of broad scale measures for prevention of vitamin insufficiency and improvement of vitamin status of population;

- development and industrial production of vitamins, multivitamin-mineral preparations and various vitamin enriched foodstuffs for the same purpose.

Decrease of state financial support for fundamental studies and cessation of such a support for applied investigation make it necessary to organize nonstate commercial scientific-technologic center functioning on the requests of vitamin producers and consumers.

Key words: vitamins, vitaminology, theoretical investigations, applied vitaminology, vitamin status, vitamin deficiency, vitamin requirement, recommended dietary allowances, adequate levels, vitamin enrichment of food.

1. *Спиричев В. Б.* / Теоретические и клинические аспекты науки о питании. **IV**. “Актуальные проблемы витаминологии”. М. 1983. С. 3–13.
2. *Спиричев В. Б.* / Теоретические и клинические аспекты науки о питании. **VIII**. М. 1987. С. 3–28.
3. *Донченко Г. В.* / Питание и обмен веществ. Вып. 2. Гродно. 2003. С. 50–57
4. *Браунштейн А. Е., Шемякин М. М.* // Биохимия. 1953. **18**, № 4. С. 393
5. *Metzler D. E., Ikawa M., Snell E. E.* // J. Amer. Chem. Soc. 1954. **76**. P. 648.
6. *Горяченко Е. В.* / Витамины. Под ред. М. И. Смирнова. М.: Медицина. 1974. С. 236–263.
7. *Букин Ю. В.* / Молекулярные основы патологии. Под ред. В. Н. Ореховича. М.: Медицина. 1966. С. 268–304.
8. *Breslow R.* // Ann. N. J. Acad. Sci. 1962. **98**, N 2. P. 445.
9. *Спиричев В. Б.* / Молекулярные основы патологии. Под ред. В. Н. Ореховича. М. 1966. С. 220–268.
10. *Biesalski H. K., Stoff E.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1992. **669**. P. 678–686.
11. *Biesalski H. K.* / Vitamine, Physiologie, Pathophysiologie, Therapie. Herausg. Eds. H. K. Biesalski, J. S. Schrezenmeir, P. Weber, H. E. Weiß. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. 1997. P. 3–19.
12. *Petkovich M.* // Ann. Rev. Nutr. 1992. **18**. P. 443–471.
13. *Спиричев В. Б., Конь И. Я.* // Биологическая роль жирорастворимых витаминов. Итоги науки и техники. Сер. “Физиология человека и животных”. **37**. М. 1989. 227 с.
14. *De Luca H. E.* / Vitamin D: Metabolism and function. Berlin: Springer Verlag. 1979. P. 1–80.
15. *Norman A. W.* // Vitamin D: The calcium homeostatic steroid hormone. Acad. Press. NY. 1979. 50 p.
16. *Wasserman R. T., Taylor A. N.* / Handbook of Physiology. Sec. 7. Endocrinology. 1976. **7**. P. 137–155.
17. *Olson R. E.* // Ann.Rev.Nutr. 1984. N 4. P. 281.
18. *Suttie J. W.* // Hepatology. 1987. N 7. P. 367.
19. *Спиричев В. Б.* Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник. М. МЦФЭР. 2004. 230 с.
20. *Спиричев В. Б., Барашнев Ю. И.* Врожденные нарушения обмена витаминов. М. 1977. 214 с.
21. *Халмурадов А. Г., Тоцкий В. Н., Чаговец Р. В.* Мембранный транспорт коферментных витаминов и коферментов. К.: Наук. думка. 1982. 240 с.
22. *Халмурадов А. Г., Тоцкий В. Н., Чаговец Р. В.* Транспорт жирорастворимых витаминов. К.: Наук. думка. 1980. 216 с.
23. *Конь И. Я.* / Теоретические и клинические аспекты науки о питании. **VIII**. Под ред. М. Н. Волгарева. М: НИИ питания РАМН. 1987. С. 28–38.
24. *Методы оценки обеспеченности населения витаминами / Теоретические и клинические аспекты науки о питании. VIII / Под ред. М. Н. Волгарева. М: НИИ питания РАМН. 1987. 217 с.*
25. *Спиричев В. Б., Коденцова В. М., Вржесинская О. А. и др.* Методы оценки витаминной обеспеченности населения. Учебно-методическое пособие. М. 2001. 70 с.
26. *Рекомендуемые методы исследования химического состава пищевых продуктов / Химический состав пищевых продуктов. Под ред. И. М. Скурихина, В. А. Шатерникова. М.: Легкая и пищевая промышленность. 1984. С. 281–320.*
27. *Рекомендации по методам определения химического состава пищевых продуктов / Химический состав пищевых продуктов. Книга 2. М: Агропромиздат. 1987. С. 278–348.*
28. *Химический состав пищевых продуктов. Книга 2 / Под ред. И. М. Скурихина, М. Н. Волгарева. 2-е изд. М.: ВО “Агропромиздат”. 1987. 360 с.*
29. *Химический состав российских пищевых продуктов / Под ред. И. М. Скурихина, В. А. Тутельяна. М.: ДеЛи Принт. 2002. 235 с.*
30. *Спиричев В. Б.* // Вопр. питания. 1989. № 5. С. 18–22.
31. *Recommended Dietary Allowances. 10th ed. Washington. National Academy Press. D.C. 1989. 283 p.*

32. *Dietary Reference Intakes. Applications in Dietary Assessment.* Institute of Medicine. Washington, D.C. National Academy Press. 2000. 285 p.
33. Спиричев В. Б. // *Вопр. питания.* 1990. № 6. С. 4–9.
34. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride.* Institute of Medicine. Washington. National Academy Press. D. C. 1997. 432 p.
35. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic acid, Biotin and Choline.* Institute of Medicine. Washington. National Academy Press. D. C. 1998. 564 p.
36. *Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, Selenium, and Carotenoids.* Institute of Medicine. Washington. National Academy Press. D. C. 2000. 506 p.
37. *Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zink.* Institute of Medicine. Washington, National Academy Press. D. C. 2002. 773 p.
38. Блажеевич Н. В., Спиричев В. Б. и др. // *Вопр. питания.* 1983. № 1. С. 17–22.
39. Масленникова Г. Я., Александров А. А., Спиричев В. Б. и др. // *Вестник АМН.* 1985. № 12. С. 42–48.
40. Спиричев В. Б. // *Клинич. медицина.* 1987. № 8. С. 140–145.
41. Позняковский В. М., Исаева В. А., Блажеевич Н. В. и др. // *Вопросы питания.* 1989. № 6. С. 20–22.
42. Ванханен В. В., Смолянский Б. Л., Богданов Н. Г. и др. // Там же. 1990. № 6. С. 41–45.
43. Блажеевич Н. В., Алейник С. И., Исаева В. А. и др. // Там же. 1992. № 3. С. 48–52.
44. Блажеевич Н. В., Архапчев Ю. Л., Сандрацкая С. Э. и др. // Там же. С. 73–79.
45. Исаева В. А., Сокольников Э. А., Алексеева И. А. и др. // Там же. С. 65–70.
46. Пиктелите О. С., Алейник С. И., Якушина Л. М. и др. // Там же. № 4. С. 32–34.
47. Спиричев В. Б., Коденцова В. М., Вржесинская О. А. и др. // Там же. 1993. № 5. С. 36–40.
48. Блажеевич Н. В., Спиричев В. Б., Алейник С. И. и др. // Там же. 1994. № 3. С. 12–15.
49. Спиричев В. Б., Блажеевич Н. В., Исаева В. А. // Там же. 1995. № 5. С. 3–8.
50. Спиричев В. Б., Блажеевич Н. В., Исаева В. А. и др. // Там же. № 4. С. 5–12.
51. Спиричев В. Б., Блажеевич Н. В., Исаева В. А. и др. // Там же. № 6. С. 3–8.
52. Спиричев В. Б. // Там же. 1996. № 5. С. 45–53.
53. Алейник С. И., Слепцова С. И., Логинова Н. Ф. и др. // Там же. 1992. № 5–6. С. 25–31.
54. Конь И. Я., Алейник С. И., Мамонова Л. Г. и др. // Там же. 1994. № 1–2. С. 13–17.
55. Пустограев Н. Н., Коденцова В. М., Харитончик Л. А. и др. // *Педиатрия.* 1997. № 1. С. 106–107.
56. Микалаускайте Д. А., Павилонис С. В., Валаткайте А. А. и др. // *Вопр. питания.* 1978. № 2. С. 17–21.
57. Федорова Г. М. // Там же. 1989. № 5. С. 43–96.
58. Федорова Г. М. // Там же. 1992. № 5–6. С. 34–37.
59. Керимова М. Г., Алиева Л. М., Алескерова И. Р. // Там же. № 3. С. 30–32.
60. Искрицкий А. М., Морозова Т. С., Сорокина С. Э. // Там же. 1998. № 5–6. С. 10–13.
61. Истомин А. В., Юдина Т. В., Михайлов И. Г. и др. // Там же. 2000. № 2. С. 32–34.
62. Конь И. Я., Тоболева М. А., Димитриева С. А. // *Вопр. совр. педиатрии.* 2002. № 1. С. 62–66.
63. Спиричев В. Б. *Сколько витаминов человеку надо.* М. 2000. 185 с.
64. Спиричев В. Б. / *Федеральные и региональные аспекты политики здорового питания.* Новосибирск. 2002. С. 45–66.
65. *Витамины* / Под ред. М. И. Смирнова. М.: Медицина. 1974. 495 с.
66. *Витамины в питании и профилактике витаминной недостаточности* / Под ред. В. В. Ефремова. М.: Медицина. 1969. 207 с.
67. Кондрусев А. И., Спиричев В. Б., Чертков К. С., Рымаренко Т. В. // *Хим. фарм. журн.* 1990. № 2. С. 4–12.
68. Кондрусев А. И., Спиричев В. Б., Чертков К. С., Рымаренко Т. В. // Там же. № 3. С. 4–11.
69. Спиричев В. Б., Рымаренко Т. В., Овчинников Н. Д. и др. // *Вопр. питания.* 1987. № 4. С. 4–10.
70. Ванханен В. В., Прилуцкий А. С., Дудина М. В. и др. / *Материалы всесоюзного совещания “Реализация научно-технической программы – Витаминизация пищи”.* Углич. 1990. С. 68–69.
71. Шепталов Н. Н., Дубровская Т. А., Блажеевич Н. В. и др. // *Гигиена труда и профзаболевания.* 1989. № 6. С. 40–42.
72. Смолянский Б. Л., Ванханен В. В., Денисенко Н. М. и др. // *Вопр. питания.* 1989. № 4. С. 40–43.
73. Спиричев В. Б. // Там же. 1992. № 3. С. 6–14.
74. Рымаренко Т. В., Спиричев В. Б., Ладодо К. С. // Там же. 1988. № 3. С. 4–10.
75. Шепко Е. Л. // Там же. 1992. № 3. С. 27–29.
76. Тельман А. Х., Саава М. Э., Аасвез К. Э. // Там же. С. 36–40.
77. Шмакова Е. Н., Красиков С. И., Твердохлеб В. П. // Там же. С. 40–42.

78. Краснопевцев В. М., Истомин А. В., Козлова Т. И. и др. // Там же. С. 42–44.
79. Прахин Е. И., Эверт Л. С., Якушина Л. М. // Там же. С. 53–58.
80. Smithells R. W., Sheppard S., Schorah C. J. // Arch. Dis. Child. 1976. 51. P. 944–950.
81. Smithells R. W., Sheppard S., Wild J. et al. // Lancet. 1989. 2. P. 498–499.
82. Laurence K. M., James N., Miller M. H. et al. // Br. Med. J. 1980. 281. P. 1592–1594.
83. Wald N. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1993. 678. P. 112–129.
84. Folic acid and the Prevention of Disease. Report of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. Department of Health. London. The Stationary Office. 2000. 101 p.
85. Honein M. A., Paulozzi L. J., Mathews T. J. et al. // J. Amer. Med. Ass. 2001. 285, N 23. P. 2981–2986.
86. Спиричев В. Б. // Вопр. питания. 1984. № 1. С. 3–7.
87. Богатырев А. Н., Спиричев В. Б. // Пищевая промышленность. 1987. № 10. С. 46–51.
88. McLaren D. C. Adverse effects of foods. N.Y. 1982. 367 p.
89. Mareschi J. P., Cousin F., de la Villeon B. et al. // Ann. Nutr. Metab. 1984. 28, N 1. P. 11–23.
90. Спиричев В. Б. // Пищевая промышленность. 1997. № 6. С. 8–9.
91. Спиричев В. Б., Шатнюк Л. Н., Большаков О. В. и др. // Там же. 2000. № 4. С. 57–59.
92. Nutrient additions to food: Nutritional, technological and regulatory aspects / Eds. J. C. Bauernfeind, P. A. Lachance. Food and Nutrition Press Inc. USA. 1991.
93. Loffi M., Mannar M. G. V., Merx R. J. H. M. et al. Micronutrient Fortification of Foods. Current Practices, Research and Opportunities. The Micronutrient Initiative (MI); International Development Research Center (IDRC); International Agriculture Centre (IAC). Ottawa, Canada. 1996. 108 p.
94. Витамины. Пищевая промышленность за рубежом. М.: Пищепромиздат. 1956. 148 с.
95. Витаминизация пищи в предприятиях общественного питания / Под ред. проф. В. В. Ефремова. НИИ торговли и общественного питания Минторга СССР. М: Госторгиздат. 1946. 48 с.
96. Витаминизация пищевых продуктов. Тезисы докладов совещания 28.11-01.12 1952 г. М: Минпищепром СССР. 1952. 18 с.
97. Витаминизация пищевых продуктов массового потребления. М.: ЦИНТИпищепром. 1964. 43 с.
98. Спиричев В. Б., Шатнюк Л. Н. // Пищевая промышленность. 2000. № 7. С. 98–101.
99. Спиричев В. Б., Шатнюк Л. Н., Позняковский В. М. // Там же. 2003. № 3. С. 10–16.
100. Позняковский В. М. Гигиенические аспекты витаминизации пищевых продуктов. Дисс.... докт. биол. наук. М. 1990. 300 с.
101. Шатнюк Л. Н. Федеральные и региональные аспекты политики здорового питания. Материалы международного симпозиума. Новосибирск. Сибирское университетское издательство. 2002. С. 67–87.
102. Шатнюк Л. Н. Научные основы новых технологий диетических продуктов с использованием витаминов и минеральных веществ. Дисс.... докт. техн. наук. М. 2000. 314 с.
103. Спиричев В. Б. // Ваше питание. 2000. № 4. С. 13–19.
104. Gage J. // Food Engineering. 1971. N 5. P. 125–130.
105. General Principles for the Addition of Essential Nutrients to Foods. FAO/WHO. Codex Alimentarius. 1994. 4. 2nd Edition.
106. Food Fortification. Technology and quality control. Report of an FAO technical meeting. Rome, Italy, 20–23 November, 1995. Food and Agricultural Organisation of the United Nation. Rome. 1996. 104 p.
107. Заключение о результатах апробации быстрорастворимого витаминизированного напитка “Золотой шар”, выпускаемого ЗАО “Валетек Продимпэкс” (Россия), у детей дошкольного возраста. М: НИИ питания РАМН. 1999. 5 с.
108. Спиричев В. Б., Шатнюк Л. Н., Коденцова В. М. и др. // Вопр. питания. 1997. № 4. С. 26–31.
109. Коденцова В. М., Пустограев Н. Н., Вржесинская О. А. и др. // Там же. 1998. № 5–6. С. 19–25.
110. Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Ильясова И. А. и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2000. Вып. 2. С. 11–13.
111. Концепция государственной политики в области здорового питания населения Российской Федерации на период до 2005 года / Собрание законодательств РФ. № 34. 21.08.98. Издание официальное. С. 7882–7888.
112. Спиричев В. Б. // Вопр. питания. 1974. № 3. С. 9–19.
113. Воскресенский О. Н. // Вопр. мед. химии. 1973. № 1. С. 87–90.
114. Давыденко Н. В., Колчинский В. Н. // Вопр. питания. 1983. № 6. С. 17–19.
115. Спиричев В. Б. // Там же. 2003. № 6. С. 45–51.
116. Спиричев В. Б. // Там же. 2003. № 1. С. 34–43.

117. *Спиричев В. Б.* // *Вопр. дет. диетологии.* 2003. № 1. С. 40–49.
118. *Beresford Sh. A. A., Boushey C. J.* / *Preventive Nutrition.* Eds: A. Bendich, R. J. Deckelbaum. N.Y. Human Press. Totowa. 1997. P. 193–224.
119. *Biesalski H. K.* // *Intern. J. Vit. Nutr. Res.* 1999. 69. N 3. P. 179–186.
120. *Buring J. E., Gaziano J. M.* / *Preventive Nutrition.* Eds: A. Bendich, R. J. Deckelbaum. N.Y. Human Press. Totowa. 1997. P. 171–180.
121. *Bostic R. M.* *Ibid.* P. 57–96.