

ПРОЕКТ USAID/GAIN ПО ФОРТИФИКАЦИИ МИКРОНУТРИЕНТАМИ В В ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ, АФГАНИСТАНЕ И ПАКИСТАНЕ

О НЕОБХОДИМОСТИ ФОРТИФИКАЦИИ ПШЕНИЧНОЙ МУКИ С НИЗКОЙ ЭКСТРАКЦИЕЙ ВИТАМИНОМ В12 В ЦЕНТРАЛЬНО-АЗИАТСКИХ РЕСПУБЛИКАХ, АФГАНИСТАНЕ И ПАКИСТАНЕ

Документ разработан

Тажибаевым Ш.С. – профессором, вице-президентом Казахской академии питания

под редакцией:

Шарманова Т.Ш. – академика РАН и НАН РК, президента Казахской академии питания

Омар Дари – профессора, научного специалиста по здравоохранению и питанию,
USAID, Бюро глобального здравоохранения и

Квентина Джонсона – координатора Группы обучения и технической поддержки,
«Инициатива по обогащению пищевых продуктов» (Flour Fortification Initiative – FFI)

Содержание

| | |
|--|----|
| 1. Предыстория | 2 |
| 2. Физиологические функции витамина В12 | 3 |
| 3. Пищевые источники | 3 |
| 4. Всасывание | 4 |
| 5. Индикаторы дефицита | 4 |
| 6. Причины развития дефицита | 5 |
| 7. Последствия для здоровья и проявления дефицита | 7 |
| 8. Распространенность дефицита | 8 |
| 9. Профилактика дефицита | 8 |
| 10. Потребность | 9 |
| 11. Нужна ли фортификация муки витамином В12 в Центрально-Азиатских Республиках, Афганистане и Пакистане? | 10 |
| 12. Заключение | 14 |
| 13. Список литературы | 16 |
| 14. Благодарности | 17 |

1. Предыстория

В октябре 2015 г. GAIN и USAID провели Региональную встречу заинтересованных сторон в сфере обогащения продуктов питания, в которой приняли участие представители государственного сектора, бизнес-структур (промышленности), научного сообщества, гражданского общества и международных организаций из Казахстана, Афганистана, Пакистана, Таджикистана и Узбекистана. Несколько общих приоритетов были определены, в том числе облегчение трансграничной торговли через согласованные стандарты пшеничной муки. Была сформирована Региональная группа экспертов по Стандартам фортификации пшеничной муки и потенциалу для их региональной гармонизации. Эту группу возглавляет Казахская академия питания (КАП) и сюда входят специалисты, представляющие национальные комитеты по стандартизации, государственные регулирующие органы, научно-исследовательские институты, производители пшеничной муки и соответствующие бизнес-ассоциации из шести стран - Казахстана, Афганистана, Пакистана, Таджикистана, Кыргызстана и Узбекистана.

В период с ноября 2015 года по январь 2016 года при консультации с международными экспертами, члены группы из КАП разработали техническое обоснование для гармонизации стандартов по фортификации пшеничной муки низкой экстракции (рафинированной, белой), используемой во всех странах региона, а также муки высокой экстракции (цельно-зерновой), используемой в основном в Афганистане и Пакистане. Эти два аналитические документа были направлены всем членам экспертной группы для представления замечаний и предложений. Документы свидетельствуют о необходимости обеспечить, как минимум, адекватные и сопоставимые количества биологически доступных микронутриентов во всех странах региона, как указано в рекомендациях ВОЗ.

Были предложены два варианта состава микронутриентов в премиксе:

| Мука высокой экстракции | Мука низкой экстракции |
|--|---|
| Железо (NaFeEDTA) | Железо (NaFeEDTA и сульфат железа сухой, для увеличения содержания железа по приемлемой цене) |
| Цинк (оксид цинка) | Цинк (оксид цинка) |
| Вит. В ₉ (фолиевая кислота) | Вит. В ₉ (фолиевая кислота) |
| Вит. В ₁₂ (цианкобаламин) | Вит. В ₁₂ (цианкобаламин) |
| | Вит. В ₁ (тиамин) |
| | Вит. В ₂ (рибофлавин) |
| | Вит. В ₃ (ниацин) |

На Техническом совещании Региональной экспертной группы по гармонизации стандартов для фортификации пищевых продуктов Республик Центральной Азии, Афганистана и Пакистана 14-15 марта 2016 года в городе Алматы эксперты достигли консенсуса и договорились о следующем составе премикса для гармонизации стандартов для фортификации пшеничной муки с низкой и высокой экстракцией, который полностью соответствует рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [1]:

| Мука высокой экстракции | | Мука низкой экстракции | |
|--|--------------|--|--------------|
| Микронутриент | Уровень, ppm | Микронутриент | Уровень, ppm |
| Железо (NaFeEDTA) | 15,0 | Железо (NaFeEDTA) | 15,0 |
| Цинк (оксид цинка) | 30,0 | Цинк (оксид цинка) | 30,0 |
| Вит. В ₉ (фолиевая кислота) | 1,0 | Вит. В ₉ (фолиевая кислота) | 1,0 |
| Вит. В ₁₂ (цианкобаламин) | 0,008 | Вит. В ₁₂ (цианкобаламин) | 0,008 |
| | | Вит. В ₁ (тиамин) | 2,0 |
| | | Вит. В ₂ (рибофлавин) | 3,0 |
| | | Вит. В ₃ (ниацин) | 10,0 |

Вместе с тем, Региональная экспертная группа предложила Казахской академии питания (КАП) подготовить обоснование необходимости фортификации муки витамином В12 в странах региона до 1 мая текущего года.

2. Физиологические функции витамина В12

Витамин В12 (кобаламин) является водорастворимым витамином. После того, как организм использует эти витамины, оставшиеся количества выводятся из организма с мочой. Витамин В12, как и другие витамины группы В, имеет важное значение для белкового обмена. Он участвует в формировании красных кровяных клеток и в поддержании неврологической функции и деятельности центральной нервной системы. Витамин В12 также необходим для синтеза ДНК и для производства клеточной энергии, последние в основном из нечетных жирных кислот в цепи [2].

В клетках млекопитающих имеются только два витамина В12-зависимых фермента [3]. Витамин В12 функционирует в качестве кофактора для метионин-синтазы и L-метилмалонил-СоА мутазы [4].

Витамин В12 (кобаламин) является кофактором в синтезе аминокислоты метионина, и который является основным источником метильных групп для белков, нуклеиновых кислот и синтеза нейромедиаторов. Его метаболическая роль тесно связана с фолиевой кислотой в том, что один из витамин В12-зависимых ферментов, метионин-синтаза, имеет жизненно важное значение для функционирования цикла метилирования, в котором 5-метилтетрагидрофолат действует как источник доноров метильных групп, которые необходимы для клеточного метаболизма и выживания. Дефицит этого витамина может, таким образом, препятствовать использованию фолиевой кислоты и вызывает неврологические нарушения, мегалобластную анемию, повышенный уровень гомоцистеина в плазме и, возможно, нарушение иммунной функции. У младенцев и детей младшего возраста это может вызвать серьезные задержки в развитии [5].

Таким образом, обмен и функции витамина В12 и фолиевой кислоты тесно взаимосвязаны. Дефицит витамина В12, подобно дефициту фолиевой кислоты, связан с возникновением дефектов нервной трубки [6-10].

3. Пищевые источники

Пищевыми источниками витамина В12 являются только животные продукты, такие как мясо, яйца и молочные и рыбные продукты [11, 12]. В растениях данный витамин не содержится. Большинство микроорганизмов синтезирует витамин В12, и они составляют единственный первичный источник данного витамина, который затем переносится к тканям и органам животных, где обитают эти микроорганизмы [13]. Витамин В12, синтезируемый в микроорганизмах, входит в пищевую цепь у человека через поступление в пищевые

продукты животного происхождения. У многих животных желудочно–кишечное брожение поддерживает рост этих витамин В₁₂–синтезирующих микроорганизмов, и впоследствии витамин всасывается и включается в животные ткани. Поскольку растения не синтезируют витамин В₁₂, люди, которые потребляют диеты полностью свободные от продуктов животного происхождения (диета веганов), подвергаются риску дефицита витамина В₁₂.

4. Всасывание

Всасывание витамина В₁₂ у людей является сложным процессом [14]. Витамин В₁₂ в продуктах питания связан с белками и освобождается только под действием высокой концентрации соляной кислоты, присутствующей в желудке. Этот процесс завершается образованием свободной формы витамина, которая быстро связывается со смесью гликопротеинов, секретируемых в желудке и слюнных железах. Эти гликопротеины, называемые R-связывающими веществами (или гапторрринами) защищают витамин В₁₂ от химической денатурации в желудке.

Париетальные клетки желудка секретируют соляную кислоту, а также гликопротеин, называемый внутренним фактором, который связывает витамин В₁₂ и в конечном счете делает возможным его активное всасывание. Комплекс витамин В₁₂-внутренний фактор всасывается в более проксимальных отделах тонкого путем фагоцитоза илеальными рецепторами [13].

Люди обычно потребляют около 2,4 мкг витамина В₁₂ в день, из которых **всасывается 50-60%** [15]. Способность организма усваивать витамин В₁₂ из препаратов или пищевых добавок ограничивается емкостью внутреннего фактора. Лишь около 10 мкг из 500 мкг пероральной добавки фактически всасывается у здоровых людей [4]. После всасывания витамин В₁₂ депонируется в печени. Небольшая часть (1-5%) свободного витамина В₁₂ всасывается из кишечника путем пассивной диффузии в процессе, не зависящем от наличия внутреннего фактора.

5. Индикаторы дефицита

Статус витамина В₁₂ обычно оценивается путем измерения концентрации в плазме или сыворотке крови. Несмотря на то, что повышенные уровни метилмалоновой кислоты (ММК) в моче и плазме являются более специфичными, и зачастую более чувствительными, показателями дефицита витамина В₁₂. Однако, концентрации ММК являются более трудными и дорогостоящими для измерения, чем у витамина В₁₂. Повышенный уровень гомоцистеина является хорошим показателем статуса витамина В₁₂ (так же, как и для статуса фолатов).

Следующие точки отсчета используются для определения дефицита витамина В₁₂ [16-18]:

<150 пмоль/л (<203 мкг/л) витамина В₁₂ в сыворотке или плазме крови (отражает как последний прием, так и запасы в организме) является индикатором дефицита; 150-221 пмоль/л (203-300 мкг/л) предполагает наличие истощения [19], и некоторые авторы также предложили значения 221-300 пмоль/л (300-406 мкг/л) для определения предельных значений [20]. Если значения являются маргинальными, показан анализ метилмалоновой кислоты в сыворотке;

> 271 нмоль/л ММА в сыворотке или плазме крови (увеличивается, когда потребление витамина В₁₂ является низким; является предпочтительным показателем, поскольку повышенные уровни являются высоко специфичными для дефицита витамина В₁₂);

12-16 ммоль/л (1.62-2.2 мг/л) общего гомоцистеина (свободного и связанного) в плазме (является хорошим показателем статуса витамина В₁₂: этот показатель увеличивается также в случаях неадекватного статуса фолиевой кислоты, и поэтому не является специфичным.

Концентрации гомоцистеина также варьируют и также увеличиваются при дефиците витаминов В2 и В6 и В12, и они зависят от пола, расы и почечной недостаточности.

6. Причины развития дефицита

Основными факторами риска дефицита витамина В12 являются: низкое потребление продуктов животного происхождения; мальабсорбция из пищи из-за атрофии желудка, вызванной *Helicobacter Pylori*, или избыточного бактериального роста; генетическое нарушение метаболизма витамина В12. Дефицит, связанный преимущественно с недостаточным всасыванием, а не низким потреблением является основной причиной для витамина В12 в развитых странах [21, 22]. Тем не менее, в развивающихся или в странах с переходной экономикой основной причиной развития дефицита витамина В₁₂ может быть недостаточное потребление продуктов животного происхождения. Неадекватное потребление, комбинированное с повышенной потребностью и нарушением всасывания (мальабсорбцией) также усугубляют причины.

Присутствие внутреннего фактора в пищеварительном тракте является важным условием всасывания витамина В₁₂ с пищей. В этой связи дефицит витамина В₁₂ у людей может развиваться и в результате нарушения его всасывания в желудочно–кишечном тракте при атрофическом гастрите, резекции и оперативном удалении желудка. Это происходит из-за нарушения секреции «внутреннего фактора», необходимого для всасывания витамина В₁₂. В норме данный фактор выделяется клетками слизистой оболочки желудка. Анемия, вызванная отсутствием или снижением секреции внутреннего фактора, называется пернициозной анемией [23]. Снижение потребления энергии с диетой для снижения веса тела, что приводит к уменьшению потребления витаминов и минералов, может способствовать развитию дефицита витамина В12.

Кроме недостаточности внутреннего фактора, наиболее частые причины недостаточности витамина В₁₂ – скудное питание (особенно строгое вегетарианство), старость (уменьшается всасываемость), повышение потребности (раннее детство, беременность и лактация), алкоголизм, длительное потребление снотворных средств, повреждения желудка (включая хирургические, аутоиммунные, инфекционные и другие), заболевания поджелудочной железы и печени. Так как витамин В₁₂ депонируется в печени, заболевания печени (особенно вирусные) приводят к потере витамина в его депо.

Пернициозная анемия.

Мальабсорбции витамина В12 могут происходить в нескольких точках в процессе пищеварения [14]. До сих пор наиболее важным результатом нарушения всасывания витамина В12 является аутоиммунное заболевание, называемое злокачественной или пернициозной анемией (ПА). В большинстве случаев ПА образуются антитела против париетальных клеток, вызывая их атрофию, потерю способности вырабатывать внутренний фактор и секретировать соляную кислоту. В некоторых формах ПА париетальные клетки остаются нетронутыми, но аутоантитела вырабатываются против самого внутреннего фактора и прикрепляются к нему, тем самым предотвращая его связывание с витамином В12.

В другой менее распространенной форме ПА антитела позволяют витамину В12 связываться с внутренним фактором, но предотвращают абсорбцию комплекса внутренний фактор-витамин В12 рецепторами подвздошной кишки. Заболеваемость ПА заметно увеличивается с возрастом. ПА также приводит к неспособности реабсорбировать витамин В12, который секретировается в желчь. Секреция с желчью витамина В12 оценивается в пределах от 0,3 до 0,5 мкг/сут. Прерывание этой так называемой энтерогепатической циркуляции витамина В12 приводит к существенному негативному балансу витамина в организме. При появлении ПА нарушение всасывания новой порции витамина В12 усугубляется потерей витамина из-за отрицательного баланса. Когда истощаются запасы, конечные стадии дефицита часто развиваются довольно быстро, что приводит к смерти в течение нескольких месяцев, если не лечить.

Атрофический гастрит.

Исторически сложилось так, ПА считалась основной причиной дефицита витамина В12, но это было довольно редкое заболевание, возможно, касающееся от одного до нескольких процентов лиц пожилого возраста.

Совсем недавно было высказано предположение о том, что гораздо более распространенной проблемой является гипохлоргидрия, связанная с атрофическим гастритом, при котором происходит постепенное снижение с возрастом способности париетальных клеток секретировать соляную кислоту [24]. При этом утверждалось, что, возможно, до одной четверти пожилых пациентов могут иметь различную степень гипохлоргидрии в результате атрофического гастрита. Кроме того, было предложено, что избыточный бактериальный рост в желудке и кишечнике у людей, страдающих от атрофического гастрита, может также уменьшить всасывание витамина В12.

Постулируется, что отсутствие кислоты в желудке препятствует высвобождению связанного с белком витамина В12, содержащегося в пище, но не мешает абсорбции свободного витамина В12, поступающего в составе обогащенных продуктов питания или пищевых добавок. Атрофический гастрит не препятствует реабсорбции выделяемого с желчью витамина В12 и, следовательно, не приводит к отрицательному балансу витамина, что наблюдается у людей с ПА. Тем не менее, со временем, уменьшение количества абсорбируемого из рациона витамина В12, в конце концов, приводит к истощению запасов витамина В12 и развитию его дефицита.

При рассмотрении вопроса о рекомендуемых уровнях потребления (RNI) витамина В12 для пожилых людей важно учитывать всасывание витамина В12 из обогащенных продуктов питания или добавок по сравнению с пищевыми источниками витамина В12. Полное всасывание наблюдается при потреблении менее 1.5-2.0 мкг/день, то есть, при ежедневном потреблении менее 1.5-2.0 мкг свободного витамина В12, опосредованная внутренним фактором система обеспечивает всасывание всего количества. Вполне вероятно, что это верно и для всасывания витамина В12 из обогащенных продуктов питания, хотя данный вопрос недостаточно изучен. Тем не менее, всасывание связанного с пищей витамина В12, как сообщается, варьирует от 9% до 60% в зависимости от исследования и источника витамина, что, возможно, связано с его неполным высвобождением от пищевых продуктов [16]. На этой основе многие **оценивают уровень абсорбции до 50%** для корректировки биодоступности витамина В12 из пищи.

Взаимодействие витамина В12 с фолатом.

Один из витамин В12-зависимых ферментов, метионинсинтетаза, функционирует в одном из двух фолатных циклов, а именно, в цикле метилирования. Этот цикл необходим для поддержания доступности донора метильной группы, S-аденозилметионина. Прерывание цикла снижает уровень S-аденозилметионина. Это происходит при ПА и других причинах дефицита витамина В12, вызывая в результате демиелинизацию периферических нервов и позвоночника, что приводит к клиническому состоянию, называемому подострой комбинированной дегенерацией [13, 15]. Эта невропатия является одним из главных состояний при ПА.

Другим главным состоянием при ПА является мегалобластная анемия морфологически идентичная анемии, наблюдаемой при дефиците фолиевой кислоты. Срыв цикла метилирования также вызывает недостаточный биосинтез ДНК и анемию.

Гипотеза метилового ловушка основана на том факте, что, как только кофактор 5,10-метилтетрагидрофолат уменьшается его редуктазой с образованием 5-метилтетрагидрофолата, и при этом не может происходить обратная реакция. Это говорит о том, что единственный путь для рециркулирования 5-метилтетрагидрофолата в тетрагидрофолат, и, таким образом, принятия участия в биосинтезе ДНК и делении клеток, лежит через витамин В12-зависимый фермент метионин-синтазу. Когда активность этой синтазы нарушается, как это бывает при ПА, клеточный фолат постепенно попадает в ловушку в виде 5-метилтетрагидрофолата. Это приводит к псевдо-фолатному дефициту в

клетках, где, несмотря на достаточное количество фолиевой кислоты, развивается анемия, идентичная той, которая наблюдается при истинном дефиците фолиевой кислоты. Клинические симптомы ПА, поэтому, включают невропатии, анемию, или то и другое. Внутримышечное лечение витамином В12 будет реактивировать метионинсинтетазу, позволяя перезапустить миелинизацию.

7. Последствия для здоровья и проявления дефицита

Основными последствиями для здоровья и проявлениями дефицита витамина В12 являются следующие: мегалобластная анемия (сочетание тяжелого дефицита фолиевой кислоты и витамина В12 может привести к мегалобластной анемии); тяжелый дефицит может вызвать задержку развития, снижение нейрорепродуктивной производительности и роста у младенцев и детей, демиелинизации нервов и неврологические дисфункции. Дефицит витамина В12 может служить фактором риска: дефектов нервной трубки; повышенный уровень гомоцистеина в плазме; нарушения когнитивной функции.

При дефиците витамина В12 развиваются следующие симптомокомплексы:

✓ Мегалобластная анемия, утомляемость, слабость, запор, потеря аппетита и потеря веса [12]. Витамин В12 и фолаты необходимы для синтеза ДНК. Дефицит любого из этих витаминов может послужить причиной мегалобластической анемии, которая характеризуется продукцией больших и незрелых красных (эритроциты) и белых (лейкоциты) клеток крови. Кроме того, дефицит витамина В12 может являться причиной нейropsychических нарушений независимо от наличия анемии.

✓ Неврологические изменения, такие как онемение и покалывание в руках и ногах [25]. Развитие невропатии при дефиците витамина В12 связывают с дефектом в синтезе миелина, необходимого для формирования оболочки нервных волокон. Появление неврологических признаков до развития анемии может быть связано с введением фолатов без применения кобаламина. Назначение фолатов больному с недостаточностью витамина В12 может корригировать образование и функцию красных кровяных клеток, но не предотвращает неврологические нарушения. В этом случае стимулируется функция костного мозга; в результате поддерживается адекватный эритропоэз, но невропатия продолжает развиваться.

✓ Сложность поддержания равновесия, депрессия, спутанность сознания, слабоумие, плохая память и болезненность рта или языка [26].

✓ При оценке статуса биодоступного витамина В-12 в крупной канадской когорте до и после фортификации фолиевой кислотой (ФК), было обнаружено **3-кратное увеличение риска дефектов нервной трубки (ДНТ)** у матерей, которые имели статус витамина В-12 в нижней части квартиля, независимо от фортификации фолиевой кислотой [27].

✓ Младенцы: остановка прибавки веса, двигательные расстройства, задержки в развитии и мегалобластная анемия [28].

✓ Пожилые люди: дефицит витамина В-12 часто ассоциируется с когнитивными нарушениями. Познавательная деятельность у пожилых людей может подвергаться негативному воздействию даже при концентрациях витамина В-12 выше традиционных точек отсчета, используемых для характеристики дефицита. Используя маркеры, такие как голотранскобаламин и метилмалоновая кислота, было обнаружено, что познавательная деятельность связана с нормальным диапазоном статуса витамина В-12. Возможные посредники этого отношения включают атрофию мозга и повреждения белого вещества, оба из которых связаны с низким статусом витамина В-12. Предполагается, что пожилых людей, в частности, следует поощрять к тому, чтобы **поддерживать хороший, а не просто адекватный, статуса витамина В-12** диетическими средствами [29].

8. Распространенность дефицита

При рассмотрении вопроса о фортификации муки витамином В12 важно знать, кто находится под угрозой дефицита витамина В-12, и выиграют ли эти люди от фортификации муки. Недавний обзор ВОЗ показал, что большинство данных о распространенности дефицита фолиевой кислоты и витамина В12 получены в относительно небольших локальных исследованиях, но эти данные и результаты национальных исследований в нескольких странах свидетельствуют о том, что дефицит обоих этих витаминов может быть проблемой общественного здравоохранения, которая может повлиять на многие миллионы людей по всему миру. Низкие концентрации витаминов в крови наблюдаются среди различных групп населения и в странах, находящихся на разных стадиях развития [30].

In large surveys in the United States and the United Kingdom, it has been demonstrated that the prevalence of vitamin B12 deficiency varies by age range, affecting at least 3% of those aged 20–39 years old, 4% of those aged 40–59 years, and 6% of those 60 years or over. Marginal depletion, defined in this study as a serum cobalamin of 148–221 pmol/l, affects 15% of those aged 20–59 years old and more than 20% of those aged 60 years or over [31]. В развивающихся странах, дефицит является гораздо более распространенным, начиная с раннего периода жизни и сохраняющийся на протяжении всей жизни. Недостаточное потребление, в связи с низким потреблением продуктов животного происхождения, является основной причиной низкого уровня сывороточного витамина В-12 у более молодых взрослых и, вероятно, служит основной причиной среди бедных слоев населения во всем мире. У пожилых людей, мальабсорбция связанного с пищевыми продуктами кобаламина становится преобладающей причиной дефицита, по крайней мере, частично из-за атрофии желудка, но вполне вероятно, что большинство пожилых людей может абсорбировать витамин из обогащенных продуктов питания. **Обогащение муки витамином В-12, вероятно, улучшит состояние большинства лиц с низкими запасами этого витамина.**

В странах, где дефицит витамина В12 был оценен на национальном уровне, низкий уровень концентрации витамина В12 в сыворотке крови был распространен, в частности, в Венесуэле (у 11-12% у детей дошкольного и школьного возраста), Германии (у 15% женщин репродуктивного возраста), в Соединенном Королевстве (у 31% пожилых людей) и в Новой Зеландии (у 12% пожилых людей). В небольших исследованиях, высокая доля низких концентраций витамина В12 в плазме крови были выявлена в Кении (у 40% детей школьного возраста), Зимбабве (у 24% пожилых людей), Израиле (у 21% взрослых) и Индии (у 46% взрослых), в то время как в других странах, таких как Ботсвана (дети дошкольного возраста), Таиланд (дети школьного возраста) и Япония (взрослые), <1% обследованных лиц имели низкие концентрации витамина В12 в плазме крови [19, 32-34].

Таким образом, имеется ограничение, связанное с отсутствием данных о дефиците витамина В12 просто потому, что на сегодняшний день, проведены лишь небольшие исследования. Это означает, что распространенность многих дефицитов, которые подозреваются в том, что встречаются относительно часто (например, дефицит витамина В2, витамина В12, цинка и кальция) не очень хорошо изучена. В некоторых случаях, однако, недостаток одних микронутриентов предсказывает наличие дефицита других. Например, высокая распространенность анемии и дефицита витамина А часто сопровождается дефицитом цинка, витамина В12 и витамина В2, так как ключевой проблемой во всех случаях является недостаточное потребление продуктов животного происхождения, являющихся источниками этих микронутриентов [5].

9. Профилактика дефицита

Профилактика дефицита витамина В₁₂ включает три основных подхода:

✓ потребление продуктов животного происхождения, которые являются единственными источниками кобаламина;

- ✓ фортификацию продуктов питания витамином В₁₂ (обычно обогащают муку и полуфабрикаты из зерновых продуктов);
- ✓ прием препарата витамина В₁₂ в составе поливитаминов или поливитаминово-минеральных препаратов.

В бедных странах фортификация муки потенциально может улучшить статус витамина В-12 у значительно большей части населения, обычно потребляющего низкий уровень витамина с продуктами животного происхождения. Здесь люди могли бы получать выгоду от фортификации на протяжении всей жизни, хотя это может быть особенно полезно для беременных и кормящих женщин, детей и пожилых людей. Подтверждение эффективности различных уровней добавления витамина в муку на статус витамин В-12 и функциональные результаты в различных группах населения, в том числе среди пожилых людей с различными стадиями атрофии желудка, должно быть приоритетной задачей исследований. **В более богатых странах** фортификация муки витамином В-12, скорее всего, снизит распространенность неадекватности у пожилых людей, и у тех, кто потребляет небольшое количество продуктов животного происхождения и фортифицированные каши, а также у людей, не использующих добавки витамина [35].

Работа предполагает, что **фортификация витамином В-12, аналогично программе фортификации ФК, может уменьшить ДНТ более чем при фортификации только одной ФК.** Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование доказывает оправданность использования витамина В-12 в сочетании с ФК в периоде до зачатия, чем только фолиевой кислоты [27].

Дефициты, по крайней мере, некоторых из мало изученных микронутриентов (т.е. цинка, витаминов В2 и В12, ниацина, витамина D и кальция), вероятно, будут распространены в большей части развивающегося мира, и среди беднейших слоев населения в промышленно развитых странах. Обогащение является средством снижения распространенности дефицита всех этих микронутриентов, и включение их в программы массовой фортификации может привести к значительным преимуществам в области общественного здравоохранения [5]. Такой подход важен и для профилактики анемии, поскольку наличие дефицита витаминов А и В12, фолиевой кислоты и рибофлавина также повышает риск развития анемии, и дефицита витамина В12, как и фолиевой кислоты, распространенности дефектов нервной трубки [36].

10. Потребность

Суточная потребность людей в витамине В12 минимальна, она измеряется в микрограммах и зависит от возраста (табл. 1).

Таблица 1 – Рекомендуемые уровни потребления (RNI*) витамина В12 в разных группах населения [18]

| Группы населения | RNI (мкг/день) |
|------------------|----------------|
| Младенцы и дети | |
| 0-6 месяцев | 0,4 |
| 7-12 месяцев | 0,7 |
| 1-3 года | 0,9 |
| 4-6 лет | 1,2 |
| 7-9 лет | 1,8 |
| Подростки | |
| 10-18 лет | 2,4 |
| Взрослые | |
| 19-65 лет | 2,4 |

| Группы населения | RNI (мкг/день) |
|--------------------|----------------|
| 65+ лет | 2,4 |
| Беременные женщины | 2,6 |
| Кормящие женщины | 2,8 |

* RNI = суточное потребление, соответствующее потребности почти всех (97,5%) практически здоровых половозрастных групп людей.

Верхние уровни. Абсорбция витамина В12, опосредованная гликопротеином, внутренним фактором, ограничивается 1.5-2.0 мкг за один прием пищи из-за ограниченных возможностей рецепторов. Кроме того, от 1% до 3% любого перорально введенного витамина В12 всасывается путем пассивной диффузии. Таким образом, если 1000 мкг витамин В12 (такая доза иногда используется для лечения пациентов с пернициозной анемией - ПА) принимается внутрь, то количество активно абсорбированного вещества будет составлять 2,0 мкг, плюс около 30 мкг будет всасываться путем пассивной диффузии. Никогда не сообщалось, что потребление витамина В12 в дозе 1000 мкг приводит к каким-либо неблагоприятным побочным эффектам [16]. Подобные большие дозы были использованы в некоторых препаратах и пищевых добавках без видимых побочных эффектов. Тем не менее, нет никаких установленных выгод для использования таких высоких доз. Такие высокие уровни потребления, таким образом, не представляют никакой пользы, кроме случаев с мальабсорбцией и, вероятно, их следует избегать населению в целом.

11. Нужна ли фортификация муки витамином В12 в Центрально-Азиатских Республиках, Афганистане и Пакистане?

К сожалению, нет данных о распространенности дефицита витамина В12 в Центрально-Азиатских Республиках (ЦАР), Афганистане и Пакистане. Имеются только национально репрезентативные данные об уровне потребления витамина В12 в составе различных продуктов питания животного происхождения в Казахстане за 2008 год [37]. Эти данные будут рассмотрены ниже и использованы для обоснования необходимости фортификации муки витамином В12 в ЦАР, Афганистане и Пакистане.

Основными поставщиками витамина В12 в питании людей в Казахстане были исключительно следующие продукты животного происхождения (табл. 2): мясо – 2,5 мкг/день (87,3%), молоко – 0,28 мкг/день (9,8%), рыба – 0,05 мкг/день (1,6%) и яйца – 0,04 мкг/день (1,3%). Среднесуточное потребление цианкобаламина у мужчин составило 3,3 мкг/день и женщин – 2,6 мкг/день, среднее потребление мужчинами и женщинами - 2,9 мкг / день при норме потребности в этом витамине для подростков и взрослых людей равном 2.4 мкг/день.

Таблица 2 - Среднесуточное потребление продуктов животного происхождения и витамина В12 (мкг/день) мужчинами и женщинами

| Пищевые вещества, продукты питания | Единица измерения | Мужчины | | Женщины | | Всего в среднем |
|--|-------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|
| | | Средний уровень | Медиана | Средний уровень | Медиана | |
| Витамин В12, всего | мкг/день | 3,3 | 2,2 | 2,6 | 1,7 | 2,9 |
| Мясо и мясные продукты Витамин В12 в составе мяса | г/день | 260 | 155 | 157 | 124 | 183 |
| | мкг/день | 2,9 | 1,9 | 2,3 | 1,5 | 2,5 |
| Молоко и молочные | г/день | 456 | 450 | 444 | 422 | 448 |

| Пищевые вещества, продукты питания | Единица измерения | Мужчины | | Женщины | | Всего в среднем |
|---|-------------------|-----------------|---------|-----------------|---------|-----------------|
| | | Средний уровень | Медиана | Средний уровень | Медиана | |
| продукты Витамин В12 в составе мяса | мкг/день | 0,32 | 0,22 | 0,25 | 0,17 | 0,28 |
| | г/день | 23 | 14 | 14 | 11 | 16 |
| Рыба и рыбные продукты Витамин В12 в составе рыб | мкг/день | 0,05 | 0,04 | 0,04 | 0,03 | 0,05 |
| | г/день | 16 | 9 | 9 | 7 | 11 |
| Яйца Витамин В12 в составе яиц | мкг/день | 0,04 | 0,03 | 0,03 | 0,02 | 0,04 |

Однако даже при довольно удовлетворительном среднем уровне потребления кобаламина 33-56% респондентов были подвержены риску дефицита витамина В12 (табл. 3).

Таблица 3 - Процент людей в возрасте 15-59 лет с высоким риском дефицита витамина В12

| Место жительства | Число обследованных людей | % лиц с уровнем потребления витамина В12 $\leq 2/3$ RNI * | | | |
|------------------|---------------------------|---|-----------|---------------|-----------|
| | | 15-18 лет | | ≥ 19 лет | |
| | | мужчины | женщины | мужчины | женщины |
| Всего | 3526 | 45 | 54 | 35 | 46 |
| Город | 1628 | 40 | 49 | 33 | 44 |
| Село | 1898 | 48 | 56 | 36 | 47 |

* RNI = Рекомендуемое потребление пищевых веществ - это ежедневное потребление, которое отвечает потребности в пищевых веществах почти всех (97,5%) практически здоровых лиц в соответствующих возрастных и половых группах населения.

Такой высокий процент людей, подверженных риску развития дефицита витамина В12 при приемлемом среднем уровне потребления кобаламина, может быть обусловлен неравномерностью потребления продуктов животного происхождения, которые относятся к дорогой части рациона питания. Это подтверждается статистически значимыми различиями в потреблении витамина В12 в зависимости от уровня дохода населения (табл. 4).

Таблица 4 - Потребление витамина В12 (в мкг/сутки) мужчинами и женщинами 15-59 лет в зависимости от уровня дохода (тенге/месяц^А)

| Пол | Перцентиль, уровень дохода | | | |
|---|--|--|--|--------------------------------------|
| | P10 $\leq 3\ 571,43$ тенге/месяц | P20 $>3571,43 - \leq 5000$ тенге/месяц | P80 $\geq 20\ 000 - < 30\ 000$ тенге/месяц | P90 $\geq 30\ 000$ тенге/месяц |
| Мужчины В12, мкг/сутки | 1 группа | 5 группа | 6 группа | 2 группа |
| | 2,66 | 2,91 | 3,54 | 3,56 |
| Женщины^В В12, мкг/сутки | 3 группа | 7 группа | 8 группа | 4 группа |
| | 1,89 | 2,09 | 3,35 | 3,49 |

^А - Курс тенге к доллару составил в среднем 120/1 в конце июля и в августе 2008 года, когда проводились полевые работы по сбору данных

B - Разница статистически значима при $t \geq 2,64$ ($p < 0,0042$) при использовании анализа множественного сравнения по Holm-Bonferroni [38, 39], а именно: при сравнении групп 3-4 ($t = -2,9$); групп 7-8 ($t = -3,0$); групп 7-4 ($t = 5,2$).

Можно ожидать, что неравномерность потребления продуктов животного происхождения имеет место и в других странах-участницах. Это подтверждается данными Всемирного банка о различиях внутреннего валового продукта на душу населения и неравенстве доходов в странах-участницах (табл. 5). Более того, уровень ВВП в Казахстане многократно выше, чем в других странах-участницах, а показатели Gini о неравенстве доходов ниже, чем в Кыргызстане, Пакистане, Таджикистане и Узбекистане.

Таблица 5 - Внутренний валовый продукт (ВВП) на душу населения и показатели Gini о неравенстве доходов в ЦАР и Афганистане и Пакистане

| Страны | ВВП [40] | | Показатели Gini о неравенстве доходов [41] | | |
|-------------|----------|-------------------|--|--------------------------------|-----------------------------------|
| | год | на душу/год, US\$ | год | балл индекса Gini ^A | рейтинг индекса Gini ^B |
| Афганистан | 2014 | 633,6 | 2007 | 28 | 12 |
| Казахстан | 2014 | 12601,6 | 2010 | 29 | 13 |
| Кыргызстан | 2014 | 1268,9 | 2011 | 33 | 42 |
| Пакистан | 2014 | 1316,6 | 2010 | 30 | 18 |
| Таджикистан | 2014 | 1114,0 | 2009 | 31 | 25 |
| Узбекистан | 2014 | 2036,7 | 2003 | 35 | 52 |

^A 0 = Идеальное равенство, 100 = совершенное неравенство.

^B Страны с индексом Джини ранжируются от наиболее равного (# 1) к наиболее неравному (#145) доходу.

Кроме того, потребление продуктов животного происхождения, а следовательно и витамина B12, в других странах-участницах значительно ниже, чем в Казахстане (табл. 6). В частности, потребление витамина B12 с пищей в других странах-участницах меньше RNI для лиц 10 лет и старше (2,4 мкг/день) и составляет от 29,6% RNI (Афганистан) до 91,2% RNI (Кыргызстан). Лишь в Казахстане потребление витамина B12 с пищей выше RNI и оно равно 122,3% от RNI. Однако, даже в Казахстане, как было указано выше, 33-56% респондентов были подвержены риску дефицита витамина B12 в связи с неравномерным потреблением пищевых источников кобаламина, что может быть обусловлено неравенством доходов населения.

Указанные данные свидетельствуют о целесообразности фортификации пшеничной муки витамином B12 во всех странах-участницах, включая Казахстан. При этом может быть использован уровень фортификации муки витамином B12, равный 0,004 ppm, в отличие от рекомендуемого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) уровня, равного 0,008 ppm, поскольку в настоящее время отсутствуют данные о распространенности дефицита витамина B12 в странах-участницах. В последующем, после изучения распространенности дефицита витамина B12 в странах-участницах уровень фортификации муки витамином B12 может быть пересмотрен с учетом полученных данных.

Таблица 6 – Расчетное потребление витамина В12 его пищевых источников в ЦАР и Афганистане и Пакистане

| Страны | Год | Потребление на душу: все население ^{А)} | | Потребление на душу: взрослые 15-59 лет ^{Б)} | | Потребление витамина В12, мкг ^{В)} | | Уровни потребления вит. В12, % от RNI |
|-------------------------------|------|--|--------|---|---------|---|--------------|---------------------------------------|
| | | кг/год | г/день | кг/год | г/день | на 100 г продукта | на душу/день | |
| Афганистан | 2013 | | | | | | | |
| Мясо | | 12,33 | 33,78 | 14,796 | 40,536 | 1,41 | 0,572 | |
| Молоко | | 62,23 | 170,49 | 74,676 | 204,588 | 0,06 | 0,123 | |
| Рыба | | 0,07 | 0,19 | 0,084 | 0,228 | 0,3 | 0,001 | |
| Яйца | | 1,30 | 3,56 | 1,56 | 4,272 | 0,35 | 0,015 | |
| Всего | | | | | | | 0,710 | 29,6 |
| Казахстан^{С)} | 2008 | | | | | | | |
| Мясо | | | | 66,80 | 183,00 | 1,41 | 2,580 | |
| Молоко | | | | 163,52 | 448,00 | 0,06 | 0,269 | |
| Рыба | | | | 5,84 | 16,00 | 0,30 | 0,048 | |
| Яйца | | | | 4,02 | 11,00 | 0,35 | 0,039 | |
| Всего | | | | | | | 2,936 | 122,3 |
| Кыргызстан | 2011 | | | | | | | |
| Мясо | | 36,83 | 100,90 | 44,196 | 121,08 | 1,41 | 1,707 | |
| Молоко | | 208,22 | 570,47 | 249,864 | 684,564 | 0,06 | 0,411 | |
| Рыба | | 1,85 | 5,07 | 2,22 | 6,084 | 0,3 | 0,018 | |
| Яйца | | 4,61 | 12,63 | 5,532 | 15,156 | 0,35 | 0,053 | |
| Всего | | | | | | | 2,189 | 91,2 |
| Пакистан | 2013 | | | | | | | |
| Мясо | | 16,41 | 44,96 | 19,692 | 53,952 | 1,41 | 0,761 | |
| Молоко | | 183,13 | 501,73 | 219,756 | 602,076 | 0,06 | 0,361 | |
| Рыба | | 1,92 | 5,26 | 2,304 | 6,312 | 0,3 | 0,019 | |
| Яйца | | 2,95 | 8,08 | 3,54 | 9,696 | 0,35 | 0,034 | |
| Всего | | | | | | | 1,175 | 49,0 |
| Таджикистан | 2011 | | | | | | | |
| Мясо | | 13,95 | 38,22 | 16,74 | 45,864 | 1,41 | 0,647 | |
| Молоко | | 52,85 | 144,79 | 63,42 | 173,748 | 0,06 | 0,104 | |
| Рыба | | 0,13 | 0,36 | 0,156 | 0,432 | 0,3 | 0,001 | |
| Яйца | | 1,79 | 4,90 | 2,148 | 5,88 | 0,35 | 0,021 | |
| Всего | | | | | | | 0,773 | 32,2 |
| Узбекистан | 2011 | | | | | | | |
| Мясо | | 33,89 | 92,85 | 40,668 | 111,42 | 1,41 | 1,571 | |
| Молоко | | 133,92 | 366,90 | 160,704 | 440,28 | 0,06 | 0,264 | |

| Страны | Год | Потребление на душу: все население ^{А)} | | Потребление на душу: взрослые 15-59 лет ^{Б)} | | Потребление витамина В12, мкг ^{В)} | | Уровни потребления вит. В12, % от RNI |
|--------|-----|--|--------|---|--------|---|--------------|---------------------------------------|
| | | кг/год | г/день | кг/год | г/день | на 100 г продукта | на душу/день | |
| Рыба | | 0,46 | 1,26 | 0,552 | 1,512 | 0,3 | 0,005 | |
| Яйца | | 4,81 | 13,18 | 5,772 | 15,816 | 0,35 | 0,055 | |
| Всего | | | | | | | 1,895 | 79,0 |

Примечание:

А) – Данные FAO stat

Б) - Расчетные данные, полученные с учетом того, что потребление продуктов питания взрослыми людьми на душу населения на 20% выше, чем всем населением. Исключением является Казахстан, где использованы данные национальных исследований в 2008 году.

В) - Расчетные данные в сравнении с соответствующими данными национальных исследований в Казахстане за 2008 год

Г) - Результаты Национального исследования питания населения в Казахстане, 2008 год

В табл. 7 суммированы расчетные данные о потреблении витамина В12 с продуктами питания животного происхождения и с фортифицированной пшеничной мукой при уровнях фортификации 0,004 ppm и 0,008 ppm в ЦАР и Афганистане и Пакистане. Эти данные подтверждают целесообразность фортификации муки 0,004 ppm витамина В12 в ЦАР и Афганистане и Пакистане, что может служить хорошим средством профилактики дефицита кобаламина с учетом реального потребления его пищевых источников.

Таблица 7 – Расчетные уровни потребления витамина В12 с продуктами питания животного происхождения и с фортифицированной пшеничной мукой * в ЦАР и Афганистане и Пакистане

| Страны | Уровни потребления витамина В12, % от RNI | | |
|-------------|--|--|-------------|
| | С продуктами питания животного происхождения, взрослые 15-59 лет | С фортифицированной пшеничной мукой, люди 10-65 лет, при уровнях фортификации: | |
| | | 0,004 ppm | 0,008 ppm |
| Афганистан | 29,6 | 47,9-62,2 | 95,8-124,4 |
| Казахстан | 122,3 | 28,2-36,2 | 56,4-73,3 |
| Кыргызстан | 91,2 | 41,2-53,6 | 82,4-107 |
| Пакистан | 49,0 | 34,0-44,1 | 67,9-88,2 |
| Таджикистан | 32,2 | 38,2-49,7 | 76,4-99,3 |
| Узбекистан | 79,0 | 51,0-66,2 | 101,9-132,4 |

* - Fortification level of wheat flour by vitamin В12 is 0,004 ppm

12. Заключение

Выше приведенный анализ доступных данных подтверждает целесообразность фортификации муки 0,004 ppm витамина В12 в Центрально-Азиатских республиках и Афганистане и Пакистане. Предлагается использовать следующий состав премикса для гармонизации стандартов для фортификации пшеничной муки с низкой экстракцией.

| Мука низкой экстракции | |
|--|--------------|
| Микронутриент | Уровень, ppm |
| Железо (NaFeEDTA) | 15,0 |
| Цинк (оксид цинка) | 30,0 |
| Вит. В ₉ (фолиевая кислота) | 1,0 |
| Вит. В ₁₂ (цианкобаламин) | 0,004 |
| Вит. В ₁ (тиамин) | 2,0 |
| Вит. В ₂ (рибофлавин) | 3,0 |
| Вит. В ₃ (ниацин) | 10,0 |

Приложение: Обновленный вариант документа «Анализ и обоснование возможности гармонизации стандартов по фортификации рафинированной пшеничной муки в Центрально-Азиатских республиках, Афганистане и Пакистане». В этом документе уровень фортификации муки витамином В12 снижен с 0,008 ppm до 0,004 ppm, и пересчитаны все соответствующие данные.

13. Список литературы

1. WHO, FAO, UNICEF, GAIN, MI, & FFI. Recommendations on wheat and maize flour fortification. Meeting Report: Interim Consensus Statement. Geneva, World Health Organization, 2009.
2. Fiona O'Leary and Samir Samman. Vitamin B12 in Health and Disease. *Nutrients* 2010, 2, 299-316; doi:10.3390/nu2030299
3. Scott, J.M. & Weir, D.G. 1994. Folate/vitamin B12 interrelationships. *Essays in Biochemistry*, p.63-72.
4. Virendra Goyal. Vitamin B12 – A brief overview. *IAIM* 2015; 2(4): 211-216.
5. Guidelines on food fortification with micronutrients, edited by Lindsay Allen, Bruno de Benoist, Omar Dary and Richard Hurrell. WHO and FAO, 2006, 376 p.
6. Kirke, P.N.; Molloy, A.M.; Daly, L.E.; Burke, H.; Weir, D.G.; Scott, J.M. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q. J. Med.* 1993, 86, 703-708.
7. Suarez, L.; Hendricks, K.; Felkner, M.; Gunter, E. Maternal serum B12 levels and risk for neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Ann. Epidemiol.* 2003, 13, 81-88.
8. Gaber, K.R.; Farag, M.K.; Soliman, S.E.; El-Bassyouni, H.T.; El-Kamah, G. Maternal vitamin B12 and the risk of fetal neural tube defects in Egyptian patients. *Clin. Lab.* 2007, 53, 69-75.
9. Zhang, T.; Xin, R.; Gu, X.; Wang, F.; Pei, L.; Lin, L.; Chen, G.; Wu, J.; Zheng, X. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutr.* 2009, 12, 680-686.
10. Molloy, A.M.; Kirke, P.N.; Troendle, J.F.; Burke, H.; Sutton, M.; Brody, L.C.; Scott, J.M.; Mills, J.L. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification. *Pediatrics* 2009, 123, 917-923.
11. Antony AC. Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency. *Am J Clin Nutr* 2003;78:3-6.
12. L. R. McDowell. *Vitamins in Animal and Human Nutrition*, John Wiley & Sons, 2008.
13. Weir DG, Scott JM. Vitamin B12. In: Shils ME et al., eds. *Modern nutrition in health and disease*. Baltimore, MA, Williams & Wilkins, 1999:447-458.
14. Weir DG, Scott JM. Cobalamins physiology, dietary sources and requirements. In: Sadler M, Strain JJ, Caballero B, eds. *Encyclopedia of human nutrition*. Volume 1. San Diego, CA, Academic Press, 1998:394-401.
15. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112:2214-21.
16. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC, National Academy Press, 1998, 591 p.
https://fnic.nal.usda.gov/sites/fnic.nal.usda.gov/files/uploads/thiamin_full_report.pdf
17. Rucker RB et al. *Handbook of vitamins*. 3rd ed. New York, Marcel Dekker, 2001.
18. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements, Bangkok, Thailand, 21-30 September 1998. 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004.
19. Allen LH. Folate and vitamin B12 status in the Americas. *Nutrition Reviews*, 2004, 62 (6 Pt 2):S29-S33.
20. Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr* 2009;89(suppl):702S-6S.
21. M. Kikuchi, S. Kashii, Y. Honda, Y. H Tamura, K. Kaneda, A. Akaike. Protective effects of methylcobalamin, a vitamin B12 analog, against glutamate-induced neurotoxicity in retinal cell culture. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 1997; 38(5): 848-854.

22. Virendra Goyal. Review Article - Vitamin B12. IOSR Journal Of Pharmacy, Volume 5, Issue 3 (March 2015), PP. 30-35
23. Chanarin I. The megaloblastic anaemias, 2nd ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1979.
24. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anaemia in the elderly. Archives of Internal Medicine, 1996, 156:1097–1100
25. R. Banerjee and S. W. Ragsdale, “The many faces of vitamin B12: catalysis by cobalamin-dependent enzymes,” Annual Review of Biochemistry, vol. 72, pp. 209–247, 2003.
26. S. K. Ghosh, N. Rawal, S. K. Syed, W. K. Paik, and S. D. Kim, “Enzymic methylation of myelin basic protein in myelin,” Biochemical Journal, vol. 275, part 2, pp. 381–387, 1991.
27. Thompson MD, Cole DEC, Ray JG. Vitamin B-12 and neural tube defects: the Canadian experience. Am J Clin Nutr 2009;89(suppl):697S–701S.
28. A. Pfohl-Leszkowicz, G. Keith, and G. Dirheimer, “Effect of cobalamin derivatives on in vitro enzymatic DNA methylation: methylcobalamin can act as a methyl donor,” Biochemistry, vol. 30, no. 32, pp. 8045–8051, 1991.
29. Smith AD, Refsum H. Vitamin B-12 and cognition in the elderly. Am J Clin Nutr 2009;89 (suppl):707S–11S.
30. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. Food and Nutrition Bulletin, vol. 29, no. 2 (supplement), S238-244. © 2008, The United Nations University.
31. How common is vitamin B12 deficiency? Am J Clin Nutr February 2009, vol. 89 no. 2 693S-696S. <http://ajcn.nutrition.org/content/89/2/693S.full>
32. Refsum H et al. Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians. American Journal of Clinical Nutrition, 2001, 74:233–241.
33. Siekmann JH et al. Kenyan school children have multiple micronutrient deficiencies, but increased plasma vitamin B-12 is the only detectable micronutrient response to meat or milk supplementation. Journal of Nutrition, 2003, 133:3972S–3980S.
34. Review of the magnitude of Folate and Vitamin B12 deficiencies worldwide. McLean E, de Benoist B, Allen LH, 2005.
35. Green R. Is it time for vitamin B-12 fortification? What are the questions?. Am J Clin Nutr 2009;89(suppl):712S–6S.
36. Allen LH, Casterline-Sabel JE. Prevalence and causes of nutritional anemias. In: Ramakrishnan U, ed. Nutritional Anemias. Boca Raton, FL, CRC Press, 2000: 17–21.
37. A study to assess the nutritional status and health of the population in Kazakhstan: final report (in Russian). Kazakh Academy of Nutrition, 2008, 295 p.
38. Holm, S. (1979). "A simple sequentially rejective multiple test procedure". Scandinavian Journal of Statistics 6 (2): 65–70.
39. Bernard Rosner. Fundamentals of Biostatistics, 4th edit. – 1995. – 68 P.
40. World Bank 2015. <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>
41. World Bank 2015. <http://globalnutritionreport.org/the-data/nutrition-country-profiles/2015-country-profiles-asia/>

Благодарности: Этот документ стал возможным благодаря щедрой поддержке американского народа, оказанной через Агентство США по международному развитию (USAID). Документ разработан Казахской академией питания (КАП) и GAIN и не обязательно отражает взгляды USAID или правительства Соединенных Штатов.