

DOI: 10.56871/3792.2022.74.70.001
УДК 303.44+616.34-008.87-098-084-085-07+616.155.194.8

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

© Юрий Павлович Успенский^{1, 2}, Валерия Павловна Новикова¹,
Наталья Владимировна Барышникова^{1, 2, 3}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Контактная информация: Наталья Владимировна Барышникова — к.м.н., доцент, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии СПбГПМУ; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; научный сотрудник Института экспериментальной медицины. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7429-0336>

Поступила: 19.05.2022

Одобрена: 14.06.2022

Принята к печати: 30.06.2022

РЕЗЮМЕ. В статье обсуждаются актуальные вопросы взаимодействия железа в организме человека и кишечной микробиоты. Железо необходимо как для выживания, так и для размножения почти всех бактерий. Следовательно, количество железа, поступающего в кишечник, может регулировать популяцию бактерий в толстой кишке. Установлено, что при снижении уровня железа могут возникать кишечные инфекции из-за негативных влияний на состав кишечной микробиоты. Избыток железа также отрицательно сказывается на состоянии микробиоты кишки. Наблюдается уменьшение количества *Bifidobacteria*, повышение *Enterobacteriaceae* и некоторых специфических энтеропатогенов (например, патогенной кишечной палочки), а также повышается уровень кальпротектина в фекалиях, что свидетельствует о воспалении кишечника. Следовательно, как дефицит, так и избыток железа важны с точки зрения возможного формирования дисбиоза толстой кишки, а также возникновения и развития воспаления и повышения риска развития колоректального рака. Кроме того, микробиота толстой кишки активно участвует в процессе усвоения железа, а ее нарушения могут стать причиной формирования дефицита железа. Показано, что низкий уровень железа коррелирует с низким уровнем лактобацилл в кале. Это может объясняться тем, что молочная кислота, вырабатываемая лактобациллами, увеличивает биодоступность железа с пищей. Использование пробиотиков на основе лактобацилл может выступать в качестве клинического инструмента для оптимизации биодоступности железа. В статье представлены результаты отдельных исследований по эффективности и безопасности препаратов пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в коррекции различных железодефицитных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота; пробиотики; пребиотики; железодефицитная анемия; дефицит железа.

IRON DEFICIENCY AND GUT MICROBIOTA

© Yuri P. Uspenskiy^{1, 2}, Valeria P. Novikova¹, Natalia V. Baryshnikova^{1, 2, 3}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

³ Institute of Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, Akademika Pavlova str., 12

Contact information: Natalia V. Baryshnikova — MD, PhD, Associate Professor, Junior Researcher at the Laboratory of Medical and Social Problems of Pediatrics of the Pediatric State Medical University; Docent of the Internal Diseases Department of Stomatology Faculty of Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Scientific Employer of the Institute of Experimental Medicine. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7429-0336>

Received: 19.05.2022

Revised: 14.06.2022

Accepted: 30.06.2022

ABSTRACT. The article discusses topical issues of the interaction of iron in the human body and the intestinal microbiota. Iron is necessary for both survival and reproduction of almost all bacteria. Therefore, the amount of iron entering the intestine can regulate the population of bacteria in the colon. It has been established that with a decrease in iron levels, intestinal infections may occur due to negative effects on the composition of the intestinal microbiota. Excess iron also negatively affects the state of the gut microbiota. there is a decrease in the amount of *Bifidobacteria*, an increase in *Enterobacteriaceae* and some specific enteropathogens (for example, pathogenic *Escherichia coli*), as well as an increase in the level of calprotectin in feces, which indicates intestinal inflammation. Therefore, both iron deficiency and excess are important from the point of view of the possible formation of colon dysbiosis, as well as the occurrence and development of inflammation and an increased risk of colorectal cancer. Besides, the microbiota of the colon is actively involved in the process of iron assimilation, and its disorders can cause the formation of iron deficiency. It has been shown that low iron levels correlate with low levels of lactobacilli in feces. This may be due to the fact that lactic acid produced by lactobacilli increases the bioavailability of iron with food. The use of probiotics based on lactobacilli can act as a clinical tool to optimize the bioavailability of iron. The article presents the results of separate studies on the efficacy and safety of probiotics, prebiotics and synbiotics in the correction of various iron deficiency conditions.

KEY WORDS: intestinal microbiota; probiotics; prebiotics; iron deficiency anemia; iron deficiency.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит железа в организме человека является распространенной проблемой, с которой сталкиваются более двух миллиардов людей по всему миру [7]. От дефицита железа страдает около 40% населения развивающихся стран и около 10% жителей развитых стран [16]. Недостаток этого микроэлемента в организме приводит к нарушениям функционирования многих органов и систем, ведь железо играет универсальную роль, необходимую для белковой и ферментативной функции, а также для производства энергии, и имеет важное значение для фундаментальных биологических процессов роста и дифференцировки клеток [9, 65]. От нехватки железа в первую очередь страдают центральная нервная система, эндокринная система, сердечно-сосудистая система, развивается железодефицитная анемия разной степени тяжести, а также снижаются толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных [3, 5]. Особенно опасен дефицит железа в детском возрасте, когда идет процесс активного роста и развития [1, 6, 8].

К основным причинам дефицита железа можно отнести отсутствие в рационе продуктов, богатых железом; повышенное потребление железа организмом; неспособность организма

усваивать поступившее в организм железо по приобретенным или генетическим причинам. Литература, посвященная абсорбции железа слизистой оболочкой пищеварительного тракта, является противоречивой в обсуждении того, в какой именно форме всасывается железо: двух- или трехвалентной [27, 32, 69]. Однако во многих работах показано, что ключевую роль в его усвоении играет растворимость перорального железа в кишечнике [25], которая может быть связана с микробным пейзажем кишечника.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обзор литературы с поиском работ, посвященных вопросам взаимодействия железа в организме человека и кишечной микробиоты. Поиск проводился по ключевым словам: кишечная микробиота, пробиотики, пребиотики, железодефицитная анемия, дефицит железа в российской базе данных eLibrary и intestinal microbiota, probiotics, prebiotics, iron deficiency anemia, iron deficiency в международной базе данных PubMed.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время появились работы, в которых обсуждается взаимосвязь биодоступ-

ности и всасывания железа с активностью микроорганизмов в толстой кишке, т.е. с состоянием кишечной микробиоты [70]. Только 10% пищевого железа всасывается в организме человека, а остальные 90% выводятся с калом, что влияет на баланс микробиоты [21]. В зависимости от потребления железа около 15% пищевого железа всасывается в двенадцатиперстной кишке, а остаток попадает в толстую кишку, где он потенциально может быть использован бактериями толстой кишки. Эти бактерии способны продуцировать высокоаффинные хелатирующие железо молекулы, называемые сидерофорами, а также рецепторы трансферрина/лактоферрина, которые позволяют бактериям собирать свободное железо в толстой кишке. Железо необходимо как для выживания, так и для размножения почти всех бактерий [71]. Следовательно, количество железа, поступающего в кишечник, может регулировать популяцию бактерий в толстой кишке [67]. Изменение гомеостаза железа макроорганизма может повлиять на «содержание железа в просвете кишечника и, следовательно, на состав кишечной микробиоты» [17]. Анализ фекалий мышей показывает, что регуляторный белок железа 2 (Irp2) и белок мутировавших генов, который появляется при таких заболеваниях, как наследственный гемохроматоз Hfe, в значительной степени участвуют в регуляции железа. Результаты испытаний показали, что по сравнению с контрольными мышами дикого типа состав микробиоты у мутантных мышей (Irp2-/- или Hfe-/-) значительно изменялся. Следовательно, метаболизм железа в организме сильно влияет на состояние кишечной микробиоты [17]. Так, установлено, что при снижении уровня железа могут возникать кишечные инфекции из-за негативных влияний на состав кишечной микробиоты [63]. Избыток железа также отрицательно сказывается на состоянии микробиоты кишки. В работе T. Jaeggi и соавт. (2015) показано, что обогащение организма железом приводило к уменьшению количества *Bifidobacteria*, повышению *Enterobacteriaceae* и некоторых специфических энтеропатогенов (например, патогенной кишечной палочки), а также повышало уровень кальпротектина в фекалиях, что свидетельствует о воспалении кишечника [42]. Вирулентность многих патогенов связана с уровнем железа [15]. В ряде работ показано, что как дефицит, так и избыток железа важны с точки зрения возможного формирования дисбиоза толстой кишки, а также возникновения и развития воспаления и колоректального рака [43, 46, 51]. Негатив-

ные изменения кишечной микробиоты при гемохроматозах связывают с изменением работы ферропортина, отсутствие надлежащей функции которого влияет на содержание металлов в кишечном эпителии и фекалиях, поскольку этот белок участвует в экспорте железа в кровотоки как из энтероцитов, так и из макрофагов [38]. Мутации в железорегулирующем гене SLC40A1, который кодирует ферропортин, вызывают фенотип гемохроматоза с перегрузкой железом в печени, который негативно влияет на кишечную микробиоту [13, 19]. Богатая железом среда в кишечнике способствует развитию протеобактерий. Исследования у детей показали, что избыток железа вызывает воспаление и рост патогенных бактерий [50]. Воспалительные заболевания кишечника приводят к недостаточному усвоению железа. Избыток железа из кишечной среды может создавать патобионты (потенциально патологические клетки), которые являются результатом трансформации бактерий комменсальной микробиоты [44]. Колоректальный рак может быть индуцирован этими патобионтами, которые также могут вызывать воспалительные заболевания кишечника [18]. Однако есть и другие данные. Так, в экспериментальном исследовании на крысах было установлено, что у крыс с дефицитом железа были значительно более низкие концентрации бутирата и пропионата (вырабатываемых *Roseburia* spp. / *E. rectale* group) в слепой кишке, а состав кишечной микробиоты был сильно изменен [29], тогда как большое количество дополнительного железа (50 мг Fe, 4 дня в неделю) в течение 266 дней не провоцировало развития воспаления в кишечнике, а концентрация основных микроорганизмов и короткоцепочечных жирных кислот (продуцируемых пробиотическими видами) в фекалиях оставалась неизменной [28].

Кроме того, не только содержание железа в организме может влиять на состав микробиоты кишечника, но и микробиота толстой кишки активно участвует в процессе усвоения железа [68]. У безмикробных (стерильных) мышей без микробов можно наблюдать 8–10-кратное увеличение экспрессии белка-переносчика металлов 1 (DMT 1) и DCYTB, а также двукратное снижение экспрессии ферропортина в двенадцатиперстной кишке и малое содержание железа в энтероцитах, тогда как после колонизации этих мышей кишечными бактериями накопление железа в эпителиальных клетках повышалось [23]. Исследование, проведенное с привлечением в качестве обследуемых молодых женщин в Южной Индии, показало, что низкий уровень железа

коррелировал с низким уровнем лактобацилл в кале [14]. Это может объясняться тем, что молочная кислота, вырабатываемая лактобациллами, увеличивает биодоступность железа с пищей [67]. В другом исследовании также показано, что пробиотические бактерии *Lactobacillus fermentum* увеличивают всасывание железа в желудочно-кишечном тракте. Авторы связывают это с действием п-гидроксифенилмолочной кислоты лактобацилл, которая способствует восстановлению Fe(III) до Fe(II), что необходимо для всасывания железа в желудочно-кишечном тракте. Эта кислота уменьшает содержание Fe(III) и повышает поглощение Fe(II) через каналы DMT1 энтероцитов [37]. Использование пробиотических бактерий на основе лактобацилл может выступать в качестве клинического инструмента для оптимизации биодоступности железа [36]. Более того, pH содержимого толстой кишки является фактором, определяющим всасывание железа. Например, микроорганизмы могут ферментировать галактоолигосахариды, что приводит к снижению pH в кишечнике и, таким образом, способствуют всасыванию железа на этом уровне. Следовательно, продукты, содержащие уксусную кислоту, изготовленные из пробиотиков, могут быть введены в рацион и способны улучшить усвоение железа [57].

Для восполнения дефицита железа можно использовать железосодержащие пищевые продукты или биологически активные добавки, а также в тяжелых случаях медицинские процедуры (переливание крови и/или переливание концентратов эритроцитов) [35]. Доказано, что такие продукты, как овощи, мясо и мясoproductы, являются отличным источником железа, а ферментированная версия этих продуктов улучшает усвоение железа с пищей. Однако серьезной проблемой является не источник железа, а тип получаемого железа и пути его поглощения [55]. Пероральное гемовое железо изменяет микробные популяции, вызывая дисбактериоз и, в частности, уменьшая таксоны, продуцирующие бутират, что в конечном итоге было связано со снижением в кале уровня бутирата, который обладает противовоспалительными и противораковыми свойствами. Это было подтверждено при сравнительной оценке приема перорального и парентерального железа на мышинной модели: пероральный прием железа усугублял колит с большим развитием образования аденомы на мышинной модели по сравнению с парентеральным [24]. Т. Lee и соавт. (2017) также обнаружили, что пероральное железо, получаемое пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника и анемией негативно изменяет как фенотипы бактерий, так и фекальные

метаболиты по сравнению с внутривенной терапией железом: в частности, на фоне перорального приема железа имело место снижение количества *Faecalibacterium prausnitzii* и *Ruminococcus bromi*, тогда как при парентеральном введении железа подобных изменений не наблюдалось [49]. *Faecalibacterium prausnitzii* — это представитель нормобиоты кишечника, которая обладает противовоспалительными свойствами за счет продуцирования бутирата [54, 73]. Аналогичным образом, *Ruminococcus bromi* участвует в производстве бутирата путем разложения устойчивых частиц крахмала [72]. Снижение численности этих бактерий приводит к поддержанию воспаления в кишке, а также может повышать риск развития колоректального рака [36]. Следовательно, применение внутривенных препаратов железа потенциально уменьшает негативные изменения микробиоты и воспаление, поэтому их введение может быть более полезным, чем пероральный прием железа.

Для улучшения усвоения железа, в том числе, очень важен нормальный состав микробиоты кишечника. По этой причине нужно рассмотреть возможности использования препаратов для коррекции нарушений кишечной микробиоты (пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков) в комплексном лечении железодефицитных состояний [35, 39]. Данные об эффективности препаратов пробиотического ряда в улучшении усвоения железа противоречивы. Систематический обзор продемонстрировал, что использование *Lactobacillus plantarum* 299v помогает в профилактике железодефицитной анемии. Было обнаружено, что этот пробиотик улучшает усвоение негемового железа с пищей у взрослых европеоидов [66]. Однако G.M. Rosen и соавт. [60] при использовании *L. plantarum* 299v для лечения дефицита железа у педиатрических пациентов не наблюдали существенной разницы в отношении уровня ферритина в сыворотке крови у испытуемых, принимавших пробиотик *L. plantarum* 299v по сравнению с контрольной группой. В другом исследовании, проведенном на крысах, изучалось действие пероральных мультиштаммовых пробиотиков (*Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 и *Lc. lactis* W58 в равных пропорциях), вводимых в низкой дозе $2,5 \times 10^9$ и высокой дозе 1×10^{10} . Результат показал, что железосвязывающая способность была выше в группе высокой дозы пробиотиков по сравнению с контрольной группой [64].

В нескольких исследованиях потребление пребиотиков и/или синбиотиков коррелирова-

ло с увеличением доступности железа, главным образом за счет превращения Fe^{3+} в Fe^{2+} , что способствовало усвоению железа энтероцитами [61]. Эксперимент на крысах Sprague Dawley показал, что прием неочищенных пребиотических галактоолигосахаридов в течение 3–4 недель может усилить всасывание Ca, Mg и Fe [52].

Для изучения влияния хелатов «пептид–железо» на кишечную флору и воспаление у мышей с железодефицитной анемией этим мышам вводили низкие, средние и высокие дозы хелатов и FeSO_4 (1,0; 2,0 и 3,0 мг Fe на килограмм массы тела соответственно) ежедневно в течение 4 недель путем внутрижелудочного введения. На фоне приема хелатов «пептид–железо» в различных дозах снижался уровень воспаления и повышалась секреция sIgA. Кроме того, инфильтрация воспалительных клеток и окислительный стресс в ткани толстой кишки были уменьшены, а проницаемость кишечника улучшена. Секвенирование гена 16S рДНК показало, что изучаемые хелаты увеличивают микробное разнообразие толстой кишки, восстанавливают соотношение *Firmicutes/Bacteroides*. На фоне же приема традиционной добавки железа FeSO_4 патогенные бактерии (например, *Helicobacter* и *Erysipelatoclostridium*) увеличиваются, а полезные бактерии (например, *Bifidobacterium* и *Blautia*) уменьшаются [2, 20].

Интересны результаты исследования, в котором комплекс пектина и железа использовался в качестве матрицы для доставки *L. plantarum* CIDCA 83114. Ученые исследовали биофизическую стабильность железо-пектиновых наночастиц и проанализировали их действие. Результаты показали, что железо не токсично для пробиотических клеток и не влияет на жизнеспособность бактерий, что говорит об эффективности как для доставки железа, так и для стабилизации бактерий. Это может быть использовано в качестве альтернативного решения для преодоления дефицита железа [34]. Изучается эффективность инновационной рецептуры из наночастиц оксида железа, пектина и молочнокислых бактерий, в которой три компонента в совокупности могут обеспечить безопасное поступление растворимого железа в кишечник [34].

Еще одно исследование было направлено на синтез производных органических соединений из полисахаридов, готовых связывать железо. Был получен комплекс инулин-янтарный ангидрид-цистеин-хлорид железа, обладающий хорошей способностью к биологическому разложению в присутствии инулиназы и высокими свойствами адгезии к слизистой оболочке. Результаты показали, что применение таких

комплексов при пероральном лечении железодефицитной анемии или в качестве добавки к обогащенным железом пищевым продуктам в перспективе может быть использовано [58].

В работе с участием детей младшего школьного возраста (9–12 лет) было показано, что лечение синбиотиками может улучшить усвоение железа организмом. Обследуемые были разделены на две группы: те, кто потреблял добавку железа в виде сиропа (давали два раза в неделю), и те, кто потреблял синбиотическую смесь — *Lactobacillus plantarum* Dad 13 и фруктоолигосахарид на молоке (шесть раз в неделю) в течение 3 месяцев. В основном не было выявлено существенных различий в уровне железа и состоянии микробиоты кишечника у детей разных групп. Тем не менее большее присутствие кишечной палочки наблюдались среди тех, кто пил только сироп с добавкой железа, а в кале тех, кто употреблял синбиотическую смесь, было обнаружено большее количество бифидобактерий [39].

В другом исследовании изучалось влияние приема синбиотиков на усвоение железа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, поскольку многие метаболические осложнения связаны с изменениями минералов в сыворотке крови. Было показано, что прием синбиотиков оказывал положительное влияние как на пациентов, не страдающих диабетом, так и на пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, демонстрируя значительные изменения в отношении абсорбции сывороточного железа [12].

Ранее мы также упоминали, что прием перорального железа может быть опасен с точки зрения развития нарушений кишечной микробиоты и воспаления, так как увеличение количества железа в толстой кишке уменьшает содержание полезных кишечных бактерий (например, бифидобактерий и лактобактерий) и увеличивает количество энтеробактерий, включая энтеропатогенную кишечную палочку. Следовательно, использование комбинации пероральных препаратов железа и препаратов пробиотического ряда будет способствовать уменьшению этих негативных эффектов [4, 56].

Результаты отдельных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности препаратов пробиотического ряда в коррекции железодефицитных состояний, представлены в таблице 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что как дефицит железа в организме, так и избыток железа

Таблица 1

Потребление пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков при различных типах дефицита железа и их влияние на уровень железа в организме

Тип железодефицитного состояния	Пробиотический штамм / тип пребиотика	Результаты
Пробиотики		
Снижение абсорбции железа	<i>Lactobacillus plantarum</i> (FS2)	↑ биодоступности железа на 128–372% [10]
Низкая биодоступность железа	<i>Bifidobacterium bifidum</i> и <i>B. longum</i>	↑ абсорбции железа [57]
Железодефицитная анемия (ЖДА)	<i>L. plantarum</i> 299v	↑ абсорбции железа [11]
ЖДА	<i>Streptococcus thermophilus</i>	↑ поглощения и утилизации железа (улучшение уровня гемоглобина в крови, сывороточного железа, общей способности связывать железо, ферритина) [30]
ЖДА	<i>L. fermentum</i>	Пробиотик проникает в энтероцит, доставляя наночастицы и обеспечивая адекватный уровень железа [33]
ЖДА	<i>L. plantarum</i> 299v	↑ абсорбции железа [40]
ЖДА	<i>L. acidophilus</i>	↑ значительное образование ферритина в сыворотке крови животных. ↑ абсорбции железа [45]
ЖДА	<i>L. plantarum</i> 299v	↑ уровня железа в крови при совместном приеме с железом и витамином С [47]
ЖДА	<i>Lactobacillus plantarum</i> Dad 13	Не получено разницы в уровне железа и профиле кишечной микробиоты [39]
Нарушения обмена железа, связанные с ожирением	Пробиотическая смесь (<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L. salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 и <i>Lc. lactis</i> W58)	Применение пробиотических добавок может влиять на метаболизм железа у пациенток с ожирением в постменопаузе; необходимы дальнейшие исследования [52]
Анемия при обильных менструациях	<i>L. plantarum</i> 299v	↑ абсорбции железа при совместном приеме с железом [41]
Пребиотики		
ЖДА	Галактоолигосахариды и инулин	Улучшение иммунной функции у женщин с дефицитом железа [59]
ЖДА	Фрукто- и галактоолигосахариды	Улучшение биодоступности железа [22]
ЖДА	Инулин	↑ биодоступности сульфата железа. ↓ биодоступности кальция [26]
ЖДА	Галактоолигосахариды	↑ абсорбции железа [48]
ЖДА	Инулин и олигофруктоза	↑ экспрессии белка — переносчика двухвалентных металлов в слепой кишке. ↓ экспрессии белка ферропортина в двенадцатиперстной кишке. Помогает регулировать всасывание железа в кишечнике [53]
Анемия при целиакии	Инулин, обогащенный олигофруктозой	Снижение концентрации гепсидина в сыворотке крови. ↑ поглощения железа [31]
Синбиотики		
ЖДА	<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 и олигосахариды	↓ риска развития анемии и дефицита железа [62]
ЖДА	<i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , галактоолигосахариды	↑ абсорбции железа [35]

в кишечнике при проведении терапии железодефицитных состояний, отрицательно влияют на кишечную микробиоту. Кроме того, представители нормофлоры толстой кишки способствуют повышению усвоения железа в организме. Следовательно, использование препаратов для коррекции нарушений микробного баланса толстой кишки в комплексной терапии данной категории пациентов будет способствовать не только восстановлению микробиоты и уменьшению кишечного воспаления, но и открывает новые возможности для лечения дефицита железа, одного из наиболее распространенных нарушений питания в мире. Существует ряд научных работ, демонстрирующих эффективность препаратов пробиотического ряда в терапии данной патологии. Однако необходимы дальнейшие обширные исследования, чтобы подтвердить положительное действие пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в коррекции дефицита железа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Габруская Т.В. Дефицит железа и его отрицательное влияние на развитие детей раннего возраста. Диетологические возможности постнатальной коррекции дефицита железа. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2013; 2: 20–5.
2. Гурова М.М. Железодефицитная анемия у детей, ассоциированная с хеликобактерной инфекцией. Вопросы детской диетологии. 2016; 14 (2): 75–6.
3. Жукова Л.Ю., Харчев А.В., Колобова О.Л. и др. Железодефицитная анемия у детей первого года жизни: поиск формулы успеха амбулаторного ведения пациентов. Педиатр. 2016; 7(3): 11–6. DOI: 10.17816/PED7311-16.
4. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(5): 116–25.
5. Надей Е.В., Нечаева Г.И. Дефицит железа. Группы риска в общей клинической практике. Лечащий врач. 2014 [электронный ресурс]. URL: <https://www.lvrach.ru/2014/07/15436004/> (дата обращения 17.05.2022).
6. Новикова В.П., Воронцова Л.В. и др. Влияние нутриентов на мозг и когнитивные функции. В книге: Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. СПб.; 2015: 216–65.
7. Орел В.И., Балашов А.Л. Железодефицитная анемия как медико-социальная проблема. В книге: Социальная педиатрия — проблемы, поиски, решения. Материалы научно-практической конференции, посвященной 60-летию со дня рождения профессора Н.Г. Веселова. 2000: 75–6.
8. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей. СПб.: Питер; 2001.
9. Саргсян А.М., Осипова А.В. Роль железа в организме человека. Железодефицитная анемия. Forcipe. 2021; 4(S1): 509.
10. Adeyanju A.A., Kruger J., Taylor J.R., Duodu K.G. Effects of different souring methods on the protein quality and iron and zinc bioaccessibilities of non-alcoholic beverages from sorghum and amaranth. Int. J. Food Sci. Technol. 2019; 54: 798–809. DOI: 10.1111/ijfs.13998.
11. Adiki S.K., Perla C.K., Saha G. et al. Enhancement in Iron Absorption on Intake of Chemometrically Optimized Ratio of Probiotic Strain *Lactobacillus plantarum* 299v with Iron Supplement Pearl Millet. Biol. Trace Elem. Res. 2019; 190: 150–6. DOI: 10.1007/s12011-018-1541-5.
12. Asemi Z., Aarabi M.H., Hajijafari M. et al. Effects of synbiotic food consumption on serum minerals, liver enzymes, and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. Int. J. Prev. Med. 2017; 8: 43. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_257_16.
13. Aslam M.F., Frazer D.M., Faria N. et al. Ferroportin mediates the intestinal absorption of iron from a nanoparticulate ferritin core mimetic in mice. FASEB J. 2014; 28(8): 3671–8. DOI: 10.1096/fj.14-251520.
14. Balamurugan R., Mary R.R., Chittaranjan S. et al. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India. Brit. J. Nutr. 2010; 104: 931–4. DOI: 10.1017/S0007114510001637.
15. Beasley F.C., Marolda C.L., Cheung J. et al. Staphylococcus aureus transporters Hts, Sir, and Sst capture iron liberated from human transferrin by Staphyloferrin A, Staphyloferrin B, and catecholamine stress hormones, respectively, and contribute to virulence. Infect. Immun. 2011; 79: 2345. DOI: 10.1128/IAI.00117-11.
16. Boccio J.R., Iyengar V. Iron deficiency: Causes, consequences, and strategies to overcome this nutritional problem. Biol. Trace Elem. Res. 2003; 94: 1–32. DOI: 10.1385/BTER:94:1:1.
17. Buhnik-Rosenblau K., Moshe-Belizowski S., Danin-Poleg Y., Meyron-Holtz E.G. Genetic modification of iron metabolism in mice affects the gut microbiota. BioMetals. 2012; 25: 883–92. DOI: 10.1007/s10534-012-9555-5.
18. Buret A.G., Motta J.-P., Allain T., Ferraz J., Wallace J.L. Pathobiont release from dysbiotic gut microbiota biofilms in intestinal inflammatory diseases: A role for iron? J. Biomed. Sci. 2019; 26: 1. DOI: 10.1186/s12929-018-0495-4.
19. Carvalho L., Brait D., Vaz M. et al. Partially Hydrolyzed Guar Gum Increases Ferroportin Expression in the Colon of Anemic Growing Rats. Nutrients. 2017; 9: 228. DOI: 10.3390/nu9030228.
20. Cheng X.R., Guan L.J., Muskat M.N. et al. Effects of Ejiao peptide-iron chelates on intestinal inflammation and gut microbiota in iron deficiency anemic mice. Food Funct. 2021; 12(21): 10887–902. DOI: 10.1039/d1fo01802g.

21. Cherayil B.J., Ellenbogen S., Shanmugam N.N. Iron and intestinal immunity. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2011; 27: 523–8. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834a4cd1.
22. Christides T., Ganis J.C., Sharp P.A. In vitro assessment of iron availability from commercial Young Child Formulae supplemented with prebiotics. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57: 669–78. DOI: 10.1007/s00394-016-1353-3.
23. Collins J.F., Flores S.R., Wang X., Anderson G.J. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: Mechanisms and Regulation of Intestinal Iron Transport; 2018: 1451–83.
24. Constante M., Frago G., Calvé A. et al. Dietary Heme Induces Gut Dysbiosis, Aggravates Colitis, and Potentiates the Development of Adenomas in Mice. *Front. Microbiol.* 2017; 8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01809.
25. Cremonesi P., Acebron A., Raja K.B., Simpson R.J. Iron absorption: Biochemical and molecular insights into the importance of iron species for intestinal uptake. *Pharmacol. Toxicol.* 2002; 91: 97–102. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2002.910301.x.
26. Dabour N., Dyab N., Kheadr E. Iron fortification of reduced-fat bioyoghurt containing either short-or long-chain inulin. *Int. J. Dairy Technol.* 2019; 72: 229–39. DOI: 10.1111/1471-0307.12575.
27. Dietzfelbinger H. Bioavailability of bi- and trivalent oral iron preparations. Investigations of iron absorption by postabsorption serum iron concentrations curves. *Arzneimittel-Forschung.* 1987; 37: 107–12.
28. Dostal A., Baumgartner J., Riesen N. et al. Effects of iron supplementation on dominant bacterial groups in the gut, faecal SCFA and gut inflammation: A randomised, placebo-controlled intervention trial in South African children. *Brit. J. Nutr.* 2014; 112: 547–56. DOI: 10.1017/S0007114514001160.
29. Dostal A., Chassard C., Hilty F.M. et al. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats. *J. Nutr.* 2012; 142: 271–7. DOI: 10.3945/jn.111.148643.
30. El-Azeem A.S.A., Hegazy A.M., Badawy I. et al. Effectiveness of Functional Wheat-Fermented Milk Beverage against Tannic Acid Induced Anemia. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2016; 7: 2622.
31. Feruś K., Drabińska N., Krupa-Kozak U., Jarocka-Cyryta E. A randomized, placebo-controlled, pilot clinical trial to evaluate the effect of supplementation with prebiotic Synergy 1 on iron homeostasis in children and adolescents with celiac disease treated with a gluten-free diet. *Nutrients.* 2018; 10: 1818. DOI: 10.3390/nu10111818.
32. Forth W., Rummel W. Iron absorption. *Physiol. Rev.* 1973; 53: 724–92. DOI: 10.1152/physrev.1973.53.3.724.
33. Garcés V., Rodríguez-Nogales A., González A. et al. Bacteria-carried iron oxide nanoparticles for treatment of anemia. *Bioconj. Chem.* 2018; 29: 1785–91. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00245.
34. Ghibardo F., Gerbino E., Copello G.J. et al. Pectin-decorated magnetite nanoparticles as both iron delivery systems and protective matrices for probiotic bacteria. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2019; 180: 193–201. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.04.049.
35. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011; 60: 1309–16. DOI: 10.1136/gut.2010.228874.
36. Golonka R.M., Xiao X., Abokor A.A. et al. Altered Nutrient Status Reprograms Host Inflammation and Metabolic Health Via Gut Microbiota. *J. Nutr. Biochem.* 2020; 80: 108360. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108360.
37. González A., Gálvez N., Martín J. et al. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chem.* 2017; 228: 374–80. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28317737.
38. Gulec S., Anderson G.J., Collins J.F. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014; 307: G397–G409. DOI: 10.1152/ajpgi.00348.2013.
39. Helmyati S., Rahayu E.S., Kandarina B.J.I., Juffrie M. No Difference between Iron Supplementation Only and Iron Supplementation with Synbiotic Fermented Milk on Iron Status, Growth, and Gut Microbiota Profile in Elementary School Children with Iron Deficiency. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2020; 16: 220–7.
40. Hoppe M., Önning G., Berggren A., Hulthén L. Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: A double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. *Brit. J. Nutr.* 2015; 114: 1195–1202. DOI: 10.1017/S000711451500241X.
41. Hoppe M., Önning G., Hulthén L. Freeze-dried *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption in young females — Double isotope sequential single-blind studies in menstruating women. *PLoS ONE.* 2017; 12:e0189141. DOI: 10.1371/journal.pone.0189141.
42. Jaeggi T., Kortman G.A.M., Moretti D. et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut.* 2015; 64: 731. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307720.
43. Jahani-Sherafat S., Alebouyeh M., Moghim S. et al. Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2018; 11: 101–9.
44. Kalipatnapu S., Kuppuswamy S., Venugopal G. et al. Fecal total iron concentration is inversely associated with fecal *Lactobacillus* in preschool children. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32: 1475–9. DOI: 10.1111/jgh.13725.
45. Khodaii Z., Zadeh M.N., Kamali J., Natanzi M.M. Enhanced iron absorption from lactic acid fermented bread

- (an in vivo/ex vivo study) *Gene Rep.* 2019; 15: 100389. DOI: 10.1016/j.genrep.2019.100389.
46. Kim S.R., Kim K., Lee S.A. et al. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose — Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019; 11: 826. DOI: 10.3390/nu11040826.
 47. Korčok D.J., Tršić-Milanović N., Ivanović N., Đorđević B. Development of Probiotic Formulation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Chem. Pharm. Bull.* 2018; 66: 347–52. DOI: 10.1248/cpb.c17-00634.
 48. Laparra J.M., Díez-Municio M., Herrero M., Moreno F.J. Structural differences of prebiotic oligosaccharides influence their capability to enhance iron absorption in deficient rats. *Food Funct.* 2014; 5: 2430–7. DOI: 10.1039/C4FO00504J.
 49. Lee T., Clavel T., Smirnov K. et al. Oral Versus Intravenous Iron Replacement Therapy Distinctly Alters the Gut Microbiota and Metabolome in Patients with IBD. *Gut.* 2017; 66: 863–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309940.
 50. Liu B.D., Pan X.H., Liu Z.H. et al. Fecal microbiota as a noninvasive biomarker to predict the tissue iron accumulation in intestine epithelial cells and liver. *FASEB J.* 2020; 34: 3006–20. DOI: 10.1096/fj.201901635RR.
 51. Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014; 12: 661–72. DOI: 10.1038/nrmicro3344.
 52. Maawia K., Iqbal S., Qamar T.R. et al. Production of impure prebiotic galacto-oligosaccharides and their effect on calcium, magnesium, iron and zinc absorption in Sprague-Dawley rats. *Pharma Nutr.* 2016; 4: 154–60. DOI: 10.1016/j.phanu.2016.10.003.
 53. Marciano R., Santamarina A.B., de Santana A.A. et al. Effects of prebiotic supplementation on the expression of proteins regulating iron absorption in anaemic growing rats. *Brit. J. Nutr.* 2015; 113: 901–8. DOI: 10.1017/S0007114514004334.
 54. Martín R., Miquel S., Benevides L. et al. Functional Characterization of Novel Faecalibacterium Prausnitzii Strains Isolated from Healthy Volunteers: A Step Forward in the use of F. Prausnitzii as a Next-Generation Probiotic. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1226. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01226.
 55. Miller J.L. Iron deficiency anemia: A common and curable disease. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2013; 3: a011866. DOI: 10.1101/cshperspect.a011866.
 56. Paganini D., Zimmermann M.B. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(Suppl 6): 1688S–93S. DOI: 10.3945/ajcn.117.156067.
 57. Perez-Conesa D., Lopez G., Ros G. Effect of probiotic, prebiotic and synbiotic follow-up infant formulas on iron bioavailability in rats. *Food Sci. Technol. Int.* 2007; 13: 69–77. DOI: 10.1177/1082013207075465.
 58. Pitarresi G., Tripodo G., Cavallaro G. et al. Inulin — iron complexes: A potential treatment of iron deficiency anaemia. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 68: 267–76. DOI: 10.1016/j.ejpb.2007.05.006.
 59. Rizwan Ahmad A.M., Ahmed W., Iqbal S. et al. Iron and prebiotic fortified flour improves the immune function of iron deficient women of childbearing age. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2020; 33: 253–61.
 60. Rosen G.M., Morrisette S., Larson A. et al. Use of a Probiotic to Enhance Iron Absorption in a Randomized Trial of Pediatric Patients Presenting with Iron Deficiency. *J. Pediatr.* 2019; 207: 192–7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.12.026.
 61. Rusu I.G., Suharoschi R., Vodnar D.C. et al. Iron Supplementation Influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency-A Literature-Based Review. *Nutrients.* 2020; 12(7): 1993. DOI: 10.3390/nu12071993.
 62. Sazawal S., Dhingra U., Hiremath G. et al. Effects of Bifidobacterium lactis HN019 and prebiotic oligosaccharide added to milk on iron status, anemia, and growth among children 1 to 4 years old. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51: 341–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d98e45.
 63. Simonyté Sjödin K., Domellöf M., Lagerqvist C. et al. Administration of ferrous sulfate drops has significant effects on the gut microbiota of iron-sufficient infants: A randomised controlled study. *Gut.* 2019; 68: 2095–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316988.
 64. Skrypnik K., Bogdanski P., Schmidt M., Suliburska J. The Effect of Multispecies Probiotic Supplementation on Iron Status in Rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 192: 234–43. DOI: 10.1007/s12011-019-1658-1.
 65. Sornjai W., Nguyen Van Long F., Pion N. et al. Iron and Hecpudin Mediate Human Colorectal Cancer Cell Growth. *Chem. Biol. Interact.* 2020; 319: 109021. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109021.
 66. Vonderheid S.C., Tussing-Humphreys L., Park C. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotic Species on Iron Absorption and Iron Status. *Nutrients.* 2019; 11: 2938. DOI: 10.3390/nu11122938.
 67. Weinberg E.D. Iron availability and infection. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790(7): 600–5. DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.07.002.
 68. Wilson A.S., Koller K.R., Ramaboli M.C. et al. Diet and the Human Gut Microbiome: An International Review. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65: 723–40. DOI: 10.1007/s10620-020-06112-w.
 69. Wollenberg P., Rummel W. Dependence of intestinal iron absorption on the valency state of iron. *N-S Arch. Pharmacol.* 1987; 336: 578–82. DOI: 10.1007/BF00169317.
 70. Xi R., Wang R., Wang Y. et al. Comparative analysis of the oral microbiota between iron-deficiency anaemia (IDA) patients and healthy individuals by high-throughput sequencing. *BMC Oral Health.* 2019; 19: 255. DOI: 10.1186/s12903-019-0947-6.
 71. Yilmaz B., Li H. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11: 98. DOI: 10.3390/ph11040098.

72. Ze X., Duncan S.H., Louis P., Flint H.J. Ruminococcus Bromii is a Keystone Species for the Degradation of Resistant Starch in the Human Colon. *ISME J.* 2012; 6: 1535–43. DOI: 10.1038/ismej.2012.4.
73. Zhou L., Zhang M., Wang Y. et al. Faecalibacterium Prausnitzii Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018; 24: 1926–40. DOI: 10.1093/ibd/izy182.

REFERENCES

1. Bulatova E.M., Bogdanova N.M., Gabrusskaya T.V. Deficit zheleza i ego otricatel'noe vliyanie na razvitiye detej rannego vozrasta. *Dietologicheskie vozmozhnosti postnatal'noj korrektsii deficita zheleza* [Iron deficiency and its negative impact on the development of young children. Dietary possibilities of postnatal correction of iron deficiency]. *Pediatrics. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum.* 2013; 2: 20–5. (in Russian).
2. Gurova M.M. Zhelezodeficitnaya anemiya u detej, associrovannaya s Helikobakternoj infekciej [Iron deficiency anemia in children associated with Helicobacter pylori infection]. *Voprosy detskoj dietologii.* 2016; 14(2): 75–6. (in Russian).
3. Zhukova L.Yu., Harchev A.V., Kolobova O.L. i dr. Zhelezodeficitnaya anemiya u detej pervogo goda zhizni: poisk formuly uspekha ambulatornogo vedeniya pacientov [Iron deficiency anemia in children of the first year of life: the search for a formula for the success of outpatient management of patients]. *Pediatr.* 2016; 7(3): 11–6. DOI: 10.17816/PED7311-16. (in Russian).
4. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Havkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti dieticheskoy korrektsii [Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020; 65(5): 116–25. (in Russian).
5. Nadej E.V., Nechaeva G.I. Deficit zheleza. Gruppy riska v obshchej klinicheskoy praktike [Iron deficiency. Risk groups in general clinical practice]. *Lechashchij vrach, 2014* [elektronnyj resurs]. URL: <https://www.lvrach.ru/2014/07/15436004/> (data obrashcheniya 17.05.2022). (in Russian).
6. Novikova V.P., Voroncova L.V. i dr. Vliyanie nutrientov na mozg i kognitivnye funktsii [Influence of nutrients on the brain and cognitive functions]. V knige: *Pishchevoe povedenie i pishchevoe programmirovaniye u detej.* Sankt-Peterburg; 2015: 216–65. (in Russian).
7. Orel V.I., Balashov A.L. Zhelezodeficitnaya anemiya kak mediko-social'naya problema [Iron deficiency anemia as a medical and social problem]. V knige: *Social'naya pediatriya — problemy, poiski, resheniya* Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoj 60-letiyu so dnya rozhdeniya professora N.G. Veselova. 2000: 75–6. (in Russian).
8. Papayan A.V., Zhukova L.Yu. Anemii u detej [Anemia in children]. Sankt-Peterburg: Piter Publ.; 2001. (in Russian).
9. Sargsyan A. M., Osipova A. V. Rol' zheleza v organizme cheloveka. Zhelezodeficitnaya anemiya [The role of iron in the human body. Iron deficiency anemia]. *Forcipe.* 2021; 4(S1): 509. (in Russian).
10. Adeyanju A.A., Kruger J., Taylor J.R., Duodu K.G. Effects of different souring methods on the protein quality and iron and zinc bioaccessibilities of non-alcoholic beverages from sorghum and amaranth. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2019; 54: 798–809. DOI: 10.1111/ijfs.13998.
11. Adiki S.K., Perla C.K., Saha G. et al. Enhancement in Iron Absorption on Intake of Chemometrically Optimized Ratio of Probiotic Strain Lactobacillus plantarum 299v with Iron Supplement Pearl Millet. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 190: 150–6. DOI: 10.1007/s12011-018-1541-5.
12. Asemi Z., Aarabi M.H., Hajjafari M. et al. Effects of synbiotic food consumption on serum minerals, liver enzymes, and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Int. J. Prev. Med.* 2017; 8: 43. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_257_16.
13. Aslam M.F., Frazer D.M., Faria N. et al. Ferroportin mediates the intestinal absorption of iron from a nanoparticulate ferritin core mimetic in mice. *FASEB J.* 2014; 28(8): 3671–8. DOI: 10.1096/fj.14-251520.
14. Balamurugan R., Mary R.R., Chittaranjan S. et al. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India. *Brit. J. Nutr.* 2010; 104: 931–4. DOI: 10.1017/S0007114510001637.
15. Beasley F.C., Marolda C.L., Cheung J. et al. Staphylococcus aureus transporters Hts, Sir, and Sst capture iron liberated from human transferrin by Staphyloferrin A, Staphyloferrin B, and catecholamine stress hormones, respectively, and contribute to virulence. *Infect. Immun.* 2011; 79: 2345. DOI: 10.1128/IAI.00117-11.
16. Boccio J.R., Iyengar V. Iron deficiency: Causes, consequences, and strategies to overcome this nutritional problem. *Biol. Trace Elem. Res.* 2003; 94: 1–32. DOI: 10.1385/BTER:94:1:1.
17. Buhnik-Rosenblau K., Moshe-Belizowski S., Danin-Poleg Y., Meyron-Holtz E.G. Genetic modification of iron metabolism in mice affects the gut microbiota. *BioMetals.* 2012; 25: 883–92. DOI: 10.1007/s10534-012-9555-5.
18. Buret A.G., Motta J.-P., Allain T., Ferraz J., Wallace J.L. Pathobiont release from dysbiotic gut microbiota biofilms in intestinal inflammatory diseases: A role for iron? *J. Biomed. Sci.* 2019; 26: 1. DOI: 10.1186/s12929-018-0495-4.
19. Carvalho L., Brait D., Vaz M. et al. Partially Hydrolyzed Guar Gum Increases Ferroportin Expression in the Colon of Anemic Growing Rats. *Nutrients.* 2017; 9: 228. DOI: 10.3390/nu9030228.
20. Cheng X.R., Guan L.J., Muskat M.N. et al. Effects of Ejiao peptide-iron chelates on intestinal inflammation and gut microbiota in iron deficiency anemic mice. *Food Funct.* 2021; 12(21): 10887–902. DOI: 10.1039/d1fo01802g.

21. Cherayil B.J., Ellenbogen S., Shanmugam N.N. Iron and intestinal immunity. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2011; 27: 523–8. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834a4cd1.
22. Christides T., Ganis J.C., Sharp P.A. In vitro assessment of iron availability from commercial Young Child Formulae supplemented with prebiotics. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57: 669–78. DOI: 10.1007/s00394-016-1353-3.
23. Collins J.F., Flores S.R., Wang X., Anderson G.J. Physiology of the Gastrointestinal Tract. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: Mechanisms and Regulation of Intestinal Iron Transport; 2018: 1451–83.
24. Constante M., Frago G., Calvé A. et al. Dietary Heme Induces Gut Dysbiosis, Aggravates Colitis, and Potentiates the Development of Adenomas in Mice. *Front. Microbiol.* 2017; 8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01809.
25. Cremonesi P., Acebron A., Raja K.B., Simpson R.J. Iron absorption: Biochemical and molecular insights into the importance of iron species for intestinal uptake. *Pharmacol. Toxicol.* 2002; 91: 97–102. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2002.910301.x.
26. Dabour N., Dyab N., Kheadr E. Iron fortification of reduced-fat bioyoghurt containing either short- or long-chain inulin. *Int. J. Dairy Technol.* 2019; 72: 229–39. DOI: 10.1111/1471-0307.12575.
27. Dietzfelbinger H. Bioavailability of bi- and trivalent oral iron preparations. Investigations of iron absorption by postabsorption serum iron concentrations curves. *Arzneimittel-Forschung.* 1987; 37: 107–12.
28. Dostal A., Baumgartner J., Riesen N. et al. Effects of iron supplementation on dominant bacterial groups in the gut, faecal SCFA and gut inflammation: A randomised, placebo-controlled intervention trial in South African children. *Brit. J. Nutr.* 2014; 112: 547–56. DOI: 10.1017/S0007114514001160.
29. Dostal A., Chassard C., Hilty F.M. et al. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats. *J. Nutr.* 2012; 142: 271–7. DOI: 10.3945/jn.111.148643.
30. El-Azeem A.S.A., Hegazy A.M., Badawy I. et al. Effectiveness of Functional Wheat-Fermented Milk Beverage against Tannic Acid Induced Anemia. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2016; 7: 2622.
31. Feruś K., Drabińska N., Krupa-Kozak U., Jarocka-Cyrt A. A randomized, placebo-controlled, pilot clinical trial to evaluate the effect of supplementation with prebiotic Synergy 1 on iron homeostasis in children and adolescents with celiac disease treated with a gluten-free diet. *Nutrients.* 2018; 10: 1818. DOI: 10.3390/nu10111818.
32. Forth W., Rummel W. Iron absorption. *Physiol. Rev.* 1973; 53: 724–92. DOI: 10.1152/physrev.1973.53.3.724.
33. Garcés V., Rodríguez-Nogales A., González A. et al. Bacteria-carried iron oxide nanoparticles for treatment of anemia. *Bioconj. Chem.* 2018; 29: 1785–91. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00245.
34. Ghibaudo F., Gerbino E., Copello G.J. et al. Pectin-decorated magnetite nanoparticles as both iron delivery systems and protective matrices for probiotic bacteria. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2019; 180: 193–201. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.04.049.
35. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011; 60: 1309–16. DOI: 10.1136/gut.2010.228874.
36. Golonka R.M., Xiao X., Abokor A.A. et al. Altered Nutrient Status Reprograms Host Inflammation and Metabolic Health Via Gut Microbiota. *J. Nutr. Biochem.* 2020; 80: 108360. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108360.
37. González A., Gálvez N., Martín J. et al. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chem.* 2017; 228: 374–80. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28317737.
38. Gulec S., Anderson G.J., Collins J.F. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014; 307: G397–G409. DOI: 10.1152/ajpgi.00348.2013.
39. Helmyati S., Rahayu E.S., Kandarina B.J.I., Juffrie M. No Difference between Iron Supplementation Only and Iron Supplementation with Synbiotic Fermented Milk on Iron Status, Growth, and Gut Microbiota Profile in Elementary School Children with Iron Deficiency. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2020; 16: 220–7.
40. Hoppe M., Önning G., Berggren A., Hulthén L. Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: A double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. *Brit. J. Nutr.* 2015; 114: 1195–1202. DOI: 10.1017/S000711451500241X.
41. Hoppe M., Önning G., Hulthén L. Freeze-dried *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption in young females — Double isotope sequential single-blind studies in menstruating women. *PLoS ONE.* 2017; 12:e0189141. DOI: 10.1371/journal.pone.0189141.
42. Jaeggi T., Kortman G.A.M., Moretti D. et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut.* 2015; 64: 731. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307720.
43. Jahani-Sherafat S., Alebouyeh M., Moghim S. et al. Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2018; 11: 101–9.
44. Kalipatnapu S., Kuppuswamy S., Venugopal G. et al. Fecal total iron concentration is inversely associated with fecal *Lactobacillus* in preschool children. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32: 1475–9. DOI: 10.1111/jgh.13725.
45. Khodaii Z., Zadeh M.N., Kamali J., Natanzi M.M. Enhanced iron absorption from lactic acid fermented bread (an in vivo/ex vivo study) *Gene Rep.* 2019; 15: 100389. DOI: 10.1016/j.genrep.2019.100389.
46. Kim S.R., Kim K., Lee S.A. et al. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose — Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019; 11: 826. DOI: 10.3390/nu11040826.

47. Korčok D.J., Tršič-Milanoviće N., Ivanović N., Đorđević B. Development of Probiotic Formulation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Chem. Pharm. Bull.* 2018; 66: 347–52. DOI: 10.1248/cpb.c17-00634.
48. Laparra J.M., Díez-Municio M., Herrero M., Moreno F.J. Structural differences of prebiotic oligosaccharides influence their capability to enhance iron absorption in deficient rats. *Food Funct.* 2014; 5: 2430–7. DOI: 10.1039/C4FO00504J.
49. Lee T., Clavel T., Smirnov K. et al. Oral Versus Intravenous Iron Replacement Therapy Distinctly Alters the Gut Microbiota and Metabolome in Patients with IBD. *Gut.* 2017; 66: 863–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309940.
50. Liu B.D., Pan X.H., Liu Z.H. et al. Fecal microbiota as a noninvasive biomarker to predict the tissue iron accumulation in intestine epithelial cells and liver. *FASEB J.* 2020; 34: 3006–20. DOI: 10.1096/fj.201901635RR.
51. Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014; 12: 661–72. DOI: 10.1038/nrmicro3344.
52. Maawia K., Iqbal S., Qamar T.R. et al. Production of impure prebiotic galacto-oligosaccharides and their effect on calcium, magnesium, iron and zinc absorption in Sprague-Dawley rats. *Pharma Nutr.* 2016; 4: 154–60. DOI: 10.1016/j.phanu.2016.10.003.
53. Marciano R., Santamarina A.B., de Santana A.A. et al. Effects of prebiotic supplementation on the expression of proteins regulating iron absorption in anaemic growing rats. *Brit. J. Nutr.* 2015; 113: 901–8. DOI: 10.1017/S0007114514004334.
54. Martín R., Miquel S., Benevides L. et al. Functional Characterization of Novel Faecalibacterium Prausnitzii Strains Isolated from Healthy Volunteers: A Step Forward in the use of F. Prausnitzii as a Next-Generation Probiotic. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1226. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01226.
55. Miller J.L. Iron deficiency anemia: A common and curable disease. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2013; 3: a011866. DOI: 10.1101/cshperspect.a011866.
56. Paganini D., Zimmermann M.B. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(Suppl 6): 1688S–93S. DOI: 10.3945/ajcn.117.156067.
57. Perez-Conesa D., Lopez G., Ros G. Effect of probiotic, prebiotic and synbiotic follow-up infant formulas on iron bioavailability in rats. *Food Sci. Technol. Int.* 2007; 13: 69–77. DOI: 10.1177/1082013207075465.
58. Pitarresi G., Tripodo G., Cavallaro G. et al. Inulin — iron complexes: A potential treatment of iron deficiency anaemia. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 68: 267–76. DOI: 10.1016/j.ejpb.2007.05.006.
59. Rizwan Ahmad A.M., Ahmed W., Iqbal S. et al. Iron and prebiotic fortified flour improves the immune function of iron deficient women of childbearing age. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2020; 33: 253–61.
60. Rosen G.M., Morrisette S., Larson A. et al. Use of a Probiotic to Enhance Iron Absorption in a Randomized Trial of Pediatric Patients Presenting with Iron Deficiency. *J. Pediatr.* 2019; 207: 192–7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.12.026.
61. Rusu I.G., Suharoschi R., Vodnar D.C. et al. Iron Supplementation Influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency-A Literature-Based Review. *Nutrients.* 2020; 12(7): 1993. DOI: 10.3390/nu12071993.
62. Sazawal S., Dhingra U., Hiremath G. et al. Effects of Bifidobacterium lactis HN019 and prebiotic oligosaccharide added to milk on iron status, anemia, and growth among children 1 to 4 years old. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51: 341–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d98e45.
63. Simonyté Sjödin K., Domellöf M., Lagerqvist C. et al. Administration of ferrous sulfate drops has significant effects on the gut microbiota of iron-sufficient infants: A randomised controlled study. *Gut.* 2019; 68: 2095–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316988.
64. Skrypnik K., Bogdanski P., Schmidt M., Suliburska J. The Effect of Multispecies Probiotic Supplementation on Iron Status in Rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 192: 234–43. DOI: 10.1007/s12011-019-1658-1.
65. Sornjai W., Nguyen Van Long F., Pion N. et al. Iron and Hcpidin Mediate Human Colorectal Cancer Cell Growth. *Chem. Biol. Interact.* 2020; 319: 109021. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109021.
66. Vonderheid S.C., Tussing-Humphreys L., Park C. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotic Species on Iron Absorption and Iron Status. *Nutrients.* 2019; 11: 2938. DOI: 10.3390/nu11122938.
67. Weinberg E.D. Iron availability and infection. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790(7): 600–5. DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.07.002.
68. Wilson A.S., Koller K.R., Ramaboli M.C. et al. Diet and the Human Gut Microbiome: An International Review. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65: 723–40. DOI: 10.1007/s10620-020-06112-w.
69. Wollenberg P., Rummel W. Dependence of intestinal iron absorption on the valency state of iron. *N-S Arch. Pharmacol.* 1987; 336: 578–82. DOI: 10.1007/BF00169317.
70. Xi R., Wang R., Wang Y. et al. Comparative analysis of the oral microbiota between iron-deficiency anaemia (IDA) patients and healthy individuals by high-throughput sequencing. *BMC Oral Health.* 2019; 19: 255. DOI: 10.1186/s12903-019-0947-6.
71. Yilmaz B., Li H. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11: 98. DOI: 10.3390/ph11040098.
72. Ze X., Duncan S.H., Louis P., Flint H.J. Ruminococcus Bromii is a Keystone Species for the Degradation of Resistant Starch in the Human Colon. *ISME J.* 2012; 6: 1535–43. DOI: 10.1038/ismej.2012.4.
73. Zhou L., Zhang M., Wang Y. et al. Faecalibacterium Prausnitzii Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018; 24: 1926–40. DOI: 10.1093/ibd/izy182.