

Гастроинтестинальные нежелательные эффекты препаратов железа: возможное влияние на микробиоту кишечника

Е.А. Балашова¹, И.Л. Шадрина^{1,2}, А.А. Погодина³

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница №7», Самара, Россия;

³ГБУЗ Самарской области «Самарская городская клинико-диагностическая поликлиника №14», Самара, Россия

Gastrointestinal side effects of iron supplements: potential effects on gut microbiota

E.A. Balashova¹, I.L. Shadrina^{1,2}, A.A. Pogodina³

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Samara City Hospital No. 7, Samara, Russia;

³Samara City Clinical and Diagnostic Polyclinic No. 14, Samara, Russia

Железодефицитная анемия остается актуальной проблемой в педиатрической практике; распространенность патологии в РФ составляет 6–40%. В качестве первой линии терапии железодефицитной анемии большинство отечественных и зарубежных педиатров, особенно в амбулаторных условиях, отдают предпочтение пероральным препаратам железа. Несмотря на их высокую эффективность, сохраняется проблема побочных эффектов, в первую очередь гастроинтестинальной токсичности. В данном обзоре рассматривается вопрос потенциального влияния саплементации железа на состав микробиоты кишечника, представлены результаты изучения вопроса на животных моделях и в клинических исследованиях.

Ключевые слова: дети, дефицит железа, саплементация железа, микробиота.

Для цитирования: Балашова Е.А., Шадрина И.Л., Погодина А.А. Гастроинтестинальные нежелательные эффекты препаратов железа: возможное влияние на микробиоту кишечника. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 18–26. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-18-26

Iron deficiency anemia remains a significant problem in pediatric practice with its prevalence of 6–40% in the Russian Federation. Oral iron supplementation is the most common first-line treatment especially in outpatient setting. Despite adequate efficacy of oral supplementation, the problem of its side effects and, primarily, gastrointestinal toxicity remains. This review examines the issue of the potential effect of iron supplementation on gut microbiota composition, presents data from studies in animal models and in clinical studies.

Key words: children, iron deficiency, iron supplementation, microbiota.

For citation: Balashova E.A., Shadrina I.L., Pogodina A.A. Gastrointestinal side effects of iron supplements: potential effects on gut microbiota. Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(5): 18–26 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-18-26

Железодефицитная анемия остается глобальной проблемой здравоохранения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в Российской Федерации распространенность анемии любой этиологии среди женщин 15–49 лет в 2019 г. составила 21,1%, среди беременных — 23,4%, среди детей от 6 мес до 5 лет — 21,9% [1]. Несмотря на определенные изменения этиологической структуры анемий в последние годы, дефицит железа остается

первостепенным фактором их развития, особенно в детской популяции [2]. В связи с этим возникает вопрос переносимости и безопасности препаратов железа, применяемых для лечения и профилактики железодефицитных состояний.

Виды гастроинтестинальной токсичности препаратов железа и частота ее возникновения. Наиболее часто в практической деятельности используются достаточно дешевые и эффективные пероральные препараты железа [3]. Тем не менее от 3,7 до 43,4% пациентов страдают от проявлений их гастроинтестинальной токсичности, причем нежелательное воздействие может оказываться на все отделы желудочно-кишечного тракта [4, 5].

Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта проявляется преимущественно диспепсическими явлениями в 8–17% случаев [4, 6, 7]. Значительно реже при превышении терапевтической дозы развивается гастродуоденит [8, 9]. Механизм возникновения этих нежелательных явлений до конца не ясен, но, вероятно, заключается в отложении железа в эпителиальных клетках и развивающемся некрозе слизистой оболочки, ее изъязвлении и ишемии [10, 11].

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Балашова Елена Анатольевна — д.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5766-6741

e-mail: e.a.balashova@samsmu.ru

443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Шадрина Инна Лерьевна — зам. глав. врача по детству и родовспоможению Самарской городской больницы №7; асс. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6000-1959

443112 Самара, п. Управленческий, ул. Крайняя, д. 17

Погодина Александра Андреевна — врач-педиатр Самарской городской клинико-диагностической поликлиники №14, ORCID: 0000-0001-9954-5729

443124 Самара, ул. Ново-Садовая, д. 200 А

Поражение нижних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме препаратов железа чаще всего проявляется в виде запоров, боли в животе, изменения цвета стула и диареи [12]. Провоцирование запоров — известный побочный эффект препаратов железа. У детей частота их развития составляет 4–7%, а в группах риска, например у беременных, достигает 16–27,4% [6, 7, 13–15]. Первый системный обзор, показавший связь саплементации железа с диареей у детей, опубликован в 2002 г. [16]. В дальнейшем эта ассоциация была обнаружена в исследованиях эффективности и безопасности микронутриентных добавок в развивающихся странах [17–19].

Механизмы развития негативного воздействия при саплементации железа на нижние отделы желудочно-кишечного тракта также до конца не известны, однако предполагается, что основное значение принадлежит усилению образования свободных радикалов [20, 21]. Усиление окислительного стресса в клетках кишечника вызывает повреждение мембранных белков и перекисное окисление липидов, что может приводить к повреждению кишечных ворсинок и белков плотных контактов между энтероцитами [22, 23]. Другим механизмом реализации нежелательных эффектов может быть влияние на микрофлору. В кишечнике млекопитающих всасывается не более 30% алиментарного железа, т.е. большая его часть становится доступной для микроорганизмов и это может влиять на качественный и количественный составы микрофлоры [24, 25]. В последние годы увеличивается число доказательств того, что невоспаленное железо стимулирует рост и вирулентность микроорганизмов путем модуляции активности генов [26–28]. В условиях избыточного поступления железа преимущество получают виды бактерий, для которых железо служит лимитирующим микроэлементом, такие как *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* и вирулентные штаммы *Escherichia coli*, тогда как лактобактерии, использующие в метаболических реакциях магний вместо железа и оказывающие «барьерный эффект» в заселении кишечника патогенами, теоретически оказываются в менее выигрышных условиях [29–33].

Влияние саплементации железа на микробиоту кишечника (экспериментальные данные). Экспериментальные исследования, преимущественно на животных моделях, показывают влияние дополнительного железа на состав микробиоты животных, однако обнаруживаемое влияние может быть как негативным, так и позитивным в зависимости от первоначальных условий исследования. Например, исследование D.I. Pereira и соавт. [34] показало частичное повышение микробного разнообразия у крыс со смоделированной железодефицитной анемией на фоне последующей саплементации железа, т.е. нивелирование негативных последствий дефицита железа на микробиоту. В то же время дополнительное железо оказывало негативное влияние на восстановление

нормальной микробиоты у крыс после курса антибактериальной терапии: отмечался повышенный рост представителей родов *Parasutterella* и *Bacteroidetes*, снижение распространенности *Bilophila spp.* и *Akkermansia spp.*, а также метаболические изменения в виде снижения уровня бутиратов [35]. A. Dostal и соавт. [36] в исследовании *in vitro* обнаружили снижение содержания *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* и резкое повышение содержания *Bacteroidaceae* в условиях очень высокой концентрации железа.

Тем не менее некоторые исследования показывают влияние не столько самой саплементации или дозы железа, сколько дополнительных факторов, один из которых — форма железа, однако выводы о том, какая из них более безопасна в отношении влияния на микрофлору, неоднозначны. Например, в исследовании A. Mahalhal и соавт. [37] у мышей с колитом, индуцированным декстраном сульфата натрия, саплементация сульфата железа (Fe^{2+}) приводила к снижению содержания *Bacteroides*, *Akkermansia* и *Ruminococcus*, тогда как саплементация мальтола железа (Fe^{3+}) — к росту количества *Lactobacillus*. В то же время в исследовании M. Constante и соавт. [38] получены прямо противоположные результаты: нежелательные изменения микробиоты — снижение числа *Roseburia sp.* до практически неопределяемого уровня и высокий уровень *Allobaculum sp.* — выявлялись у мышей с также индуцированным колитом только при саплементации трехвалентного железа в виде этилендиамина тетрааксусной кислоты железа, но не сульфата железа, а бисглицинат железа даже способствовал благоприятным изменениям микрофлоры. По данным S. McMillen и соавт. [39], у крыс, получавших и сульфат железа 10 мг/кг и бисглицинат железа 10 мг/кг, при сравнении с контролем (10% сахара) к 15-му дню постнатального развития произошли неблагоприятные изменения микробиоты в виде 10-кратного снижения количества *Lactobacillus*. При этом саплементация бисглицината железа приводила к снижению содержания *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, ассоциированных с неблагоприятными метаболическими изменениями, тогда как сульфат железа — к росту содержания *Clostridium*, связанных с патогенной активностью. Необходимо отметить, что в продолжение эксперимента авторами установлено, что снижение количества *Lactobacillus* сохранялось и в дальнейшем у взрослых особей, т.е. железо может оказывать не только краткосрочные эффекты, но и программировать формирование нежелательной микробиоты, которая потенциально будет влиять на состояние здоровья в течение долгого времени.

Несмотря на то что большинство исследований показывают разнонаправленное влияние саплементации железа на микрофлору, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Е.А. Alexeev и соавт. [40] не обнаружено клинически значимого

влияния саплементации железа на микробное разнообразие микробиоты крыс. Исследование проводилось на здоровых крысах, рандомизированных при рождении на помёт из 10 особей (норма), или 18 особей (ограничение роста), которым со 2-го дня постнатального развития в рацион добавляли 10% раствор сахарозы (контроль, $n=44$), или 30 мг сульфата железа в 10% растворе сахарозы (группа среднего содержания железа, $n=44$), или 150 мг сульфата железа в 10% растворе сахарозы (группа высокого содержания железа, $n=44$). В результате к окончанию периода грудного вскармливания выявлены глубокие отличия микробиоты крыс, питавшихся нормально, и крыс, не получавших достаточного количества молока, причем этот эффект сохранялся до 56-го дня постнатального развития. Саплементация железа, в свою очередь, оказала минимальное воздействие на микробиоту. Кроме того, не обнаружено часто описываемого влияния саплементации железа на количество штаммов *Lactobacillus* spp., однако выявлено снижение числа строгих анаэробов, вероятно, связанное с увеличенным содержанием кислорода на фоне приема железа и замедлением созревания кишечника.

Таким образом, помимо самого факта саплементации железа, вероятно, важное значение имеют химическая форма железа, его доступность для микроорганизмов, а также другие сопутствующие факторы, такие как возраст и изначальное состояние микробиоты.

Влияние саплементации железа на микробиоту кишечника (результаты клинических исследований). Клинические исследования также показывают нежелательное влияние саплементации железа на микрофлору кишечника детей (см. таблицу). Так, у детей школьного возраста (Кот-д'Ивуар) дополнительное железо 20 мг/сут 4 раза в неделю в пище приводило к росту количества штаммов представителей порядка *Enterobacteriales* и маркера воспаления — кальпротектина [41]. Следует отметить, что при этом основная цель саплементации — восполнение дефицита железа в исследовании — не была достигнута, через 6 мес частота развития анемии и состояние запасов железа не изменились. Сходные результаты получены в Кении: рост числа штаммов представителей порядка *Enterobacteriales*, включая патогенные штаммы *E. coli* в сочетании со снижением частоты выделения штаммов семейства *Bifidobacteriaceae* [42]. Двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в сельской местности Кении среди здоровых доношенных детей без анемии на естественном вскармливании с 6 до 9 мес, также показало рост неблагоприятной флоры в виде относительно более высокого содержания *Escherichia/Shigella* spp. и роста количества *Clostridium* spp. [43].

В то же время плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния саплементации железа

на состав микробиоты и уровень воспаления в кишечнике у детей 6–11 лет, проведенное в Южной Африке, не выявило статистически значимых различий [44]. Всего в исследование были включены 73 ребенка, которых разделили на 3 группы: 22 ребенка получали в течение 38 нед дополнительно сульфат железа 50 мг/сут, 27 детей — плацебо и 24 ребенка без дефицита железа, не получавших лечение. В результате оказалось, что уровень воспаления в кишечнике, оцененный по уровню кальпротектина, не различался в группах как до, так и после лечения, и не зависел от содержания железа, что прямо противоречит результатам, полученным M.B. Zimmermann и соавт. [41]. Авторами также не обнаружено достоверных различий микрофлоры и продукции короткоцепочечных жирных кислот, влияния саплементации железа на острую заболеваемость, в том числе на развитие диареи. Изучение динамики микробиоты у детей с анемией (дефицит железа —12,1%) и дефицитом питания на фоне комплексной саплементации, включающей 2,24, 4,48 или 6,72 мг железа, не обнаружило негативного влияния вне зависимости от дозировки железа [45].

Можно предположить, что дети в развивающихся странах изначально имеют неблагоприятное соотношение энтеро-, бифидо- и лактобактерий, а саплементация железа только усиливает эти различия. Это отмечают и авторы исследования, обнаружившие высокий процент *Proteobacteria* — 38%, тогда как в большинстве исследований он обычно не более 10% [42]. Эту теорию в целом подтверждают результаты исследования в США, в которое были включены здоровые доношенные младенцы, рандомизированные на 3 группы, получавшие 1) мясное пюре промышленного производства, 2) детские каши, обогащенные железом и цинком, 3) органические цельнозерновые каши, обогащенные только железом [46]. Данные продукты были первым прикормом у детей в 6 мес в момент включения в исследование, а в дальнейшем до 9 мес составляли значительную часть рациона. В результате оказалось, что потребление железа в группах, получавших каши, было достоверно выше, чем в группе с мясным прикормом. Употребление продуктов прикорма, фортифицированных железом, привело к снижению распространенности штаммов семейств *Bifidobacteriaceae* и *Lactobacillaceae* на фоне роста количества бактериоидов у детей первого года жизни. Тем не менее авторы отмечают, что, помимо железа, на состав микрофлоры могли влиять такие факторы, как более высокое содержание фитатов и клетчатки в группе каш, другие неконтролируемые пищевые факторы, отсутствие саплементации других микронутриентов, разное содержание олигосахаридов в грудном молоке или просто случайность. При этом в отличие от исследований в развивающихся странах не обнаружено роста или увеличения разнообразия потенциально патологических микроорганизмов.

Таблица. Краткие результаты клинических исследований по изучению влияния саплементации железа на микробиоту кишечника
Table. Summary of clinical trails investigating the effect of iron supplementation on the gut microbiota

Исследование	Особенности проведения	Популяция	Вмешательство	Контроль	Уровень кальпротектина	Изменения микробиоты
Rahman et al., 2021 [47]	Высокая концентрация железа в грунтовых водах. Анализ подгруппы из исследования Rahman et al., 2019 [48]	2–5 лет	Домашняя саплементация, 60 дней: 1) 12,5 мг Fe (фумарат железа), 300 мкг эквивалента ретинола, 5 мг Zn, 30 мг витамин С, 0,15 мг фолиевая кислота — 26 детей; 2) то же, но 5 мг Fe (фумарат железа) — 27 детей	Нет	—	Нет эффекта на общий состав микробиоты, относительное содержание <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>Bifidobacteriaceae</i> и их соотношение, не выявлена ассоциация с уровнем гемоглобина и сыворо-точного ферритина
Tang et al., 2017 [43]	Высокая распространенность малярии	45 детей 6 мес, доношенные, масса тела при рождении >2500 г, грудное вскармливание, Нб >100 г/л	Домашняя саплементация, 3 мес: 1) 12,5 мг Fe, 5 мг Zn, 300 мкг витамин А, 30 мг витамин С, 0,16 мг фолиевая кислота — 15 детей (в анализ вошли 13); 2) то же, но без Fe — 15 детей (в анализ вошли 13)	Да, 15 детей плацебо (в анализ вошли 7)	Не изменился	Снижение содержания <i>Actinobacteria</i> и <i>Bifidobacterium</i> в группе + Fe, снижение <i>Bifidobacterium</i> в контрольной группе, снижение <i>Escherichia/Shigella</i> в группе – Fe и контрольной, но не в группе + Fe. Рост <i>Clostridium</i> только в группе – Fe
Zimmermann et al., 2010 [41]	Высокая инфекционная заболеваемость, изначально высокая концентрация <i>Enterobacteriaceae</i> , зараженность анкилостомой 52%, неэффективность саплементации	6–14 лет	Фортифицированные печенья 20 мг Fe в день 4 раза в неделю, 6 мес — 69 детей	Да, 70 детей без саплементации	Достоверный рост по сравнению с контролем	Отсутствие изменений общего числа бактерий, бактериоидов и <i>Bifidobacterium</i> , рост <i>Enterobacteriaceae</i> и снижение <i>Lactobacillus</i> в основной группе. Обнаружение <i>Salmonella</i> у 23,3% детей основной и у 16,6% контрольной группы. Отсутствие корреляции с параметрами запасов железа
Krebs et al., 2013 [46]	—	5 мес, доношенные, на исключительно грудном вскармливании	В качестве первого и основного прикорма с 6 до 9 мес: 1) мясное пюре (1,0 мг Fe) — 4 ребенка 2) каша, обогащенная Fe (7,8 мг) и Zn — 6 детей; 3) каша, обогащенная Fe (6,2 мг) — 4 ребенка	Нет	—	Снижение <i>Bifidobacterium</i> , <i>Rothia</i> и <i>Lactobacillales</i> в группе + Fe, рост <i>Bacteroidales</i> . Рост <i>Clostridium</i> группа XIVa (продуценты бутирата) на 40% в группе мяса и только на 10% в группе + Fe и + Fe+Zn. Отсутствие ассоциации числа <i>Proteobacteria</i> и отдельных видов (<i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Shigella</i>) с питанием. Относительное число <i>Enterobacteriaceae</i> ниже в группе мяса и + Fe+Zn

Исследова- ние	Особенности прове- дения	Популяция	Вмешательство	Контроль	Уровень кальпротектина	Изменения микробиоты
Owolabi et al., 2021 [45]	После саплемен- тации дозозави- симое улучшение гематологических показателей во всех группах (распро- страненность анемии 41,7, 27,0 и 17,6%)	12–36 мес, доно- шенные, рожденные естественным путем, без тяжелых хрониче- ских заболеваний, Нб 70–109 г/л, типотро- фия (рост или масса тела Z score в преде- лах –1––3 SD)	Мультинутриентный напй- ток на основе молока, содержащий в том числе Fe 1,12 мг/100 мл: 1) 200 мл — 34 ребенка; 2) 400 мл — 37 детей; 3) 600 мл — 34 ребенка	Нет	–	Значительное влияние без линей- ной связи с дозой. Наибольшее содержание <i>Enterobacteriaceae</i> и самое высокое соотношение <i>Enterobacteriaceae-Bifidobacteriaceae</i> в группе 400 мл, наименьшее — в группе 500 мл. Содержание <i>Bifidobacteriaceae</i> , патогенной <i>E. coli</i> не отличалось
Tang et al., 2016 [49]	–	9–24 мес с дефици- том железа или желе- зодefицитной анемией	Домашняя саплементация, 8 нед, ежедневно Fe 6 мг/кг, витамин E 18 мг — 37 детей	Да, 15 детей, Fe 6 мг/кг + плацебо	Отсутствие достовер- ных различий	Значительные изменения микро- биоты. Контроль по сравнению с основной группой — снижение <i>Bacteroidaceae</i> , рост <i>Lachnospira- ceae</i> , <i>Roseburia</i> (продуцент бути- рата). У всех участников снижение <i>Escherichia</i>
Jaeggi et al., 2015 [42]	Район проведения эндемичен по маля- рии	6 мес, без хрониче- ских заболеваний, Нб ≥ 70 г/л	Домашняя саплементация, 4 мес: 1) витаминно-минеральный комплекс + 2,5 мг Fe (этилен- диаминтетрауксусной кислоты железо (III) натриевая соль) — 28 детей; 2) 12,5 мг Fe (фумарат железа), 300 мкг эквивалента ретинола, 5 мг Zn, 30 мг витамин C — 26 детей	Да, то же без Fe: 1) 21 ребенок; 2) 26 детей	Достоверно выше на фоне саплемен- тации в группе +12,5 мг Fe, но не в группе +2,5 мг Fe, рост у детей с нор- мальными запасами железа, но не у детей с дефицитом железа	На фоне саплементации Fe (любая концентрация) выше содержание <i>Clostridium</i> и <i>Escherichia/Shigella</i> , тенденция к более низкому содержанию <i>Bifidobacterium</i> , рост обнаружения патогенной <i>E. coli</i> . Группа +2,5 мг Fe по сравнению с контролем — выше содержание <i>Escherichia/Shigella</i> и <i>Roseburia</i> , рост обнаружения патогенной <i>E. coli</i> , преимущественно у детей с дефицитом железа, но не у здо- ровых. Группа +12,5 мг Fe по сравнению с контролем — выше содержание Фирмикут, <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> и <i>Escherichia/Shigella</i> , ниже содер- жание <i>Bifidobacterium</i>

Окончание таблицы

Исследование	Особенности проведения	Популяция	Вмешательство	Контроль	Уровень кальпротектина	Изменения микробиоты
Paganini et al., 2017 [50]	—	155 детей 6,5–9,5 мес., здоровые, Hb >70 г/л, рост или масса тела Z score > –3 SD	Домашняя саплементация, 4 мес: 1) витаминно-минеральный комплекс + микробная фитаза + 2,5 мг Fe (этилени-аминтетрауксусной кислоты железо (III) натриевая соль) и 2,5 мг Fe (фумарат железа) — 49 детей; 2) то же + галактоолигосахариды — 48 детей	Да, 48 детей, поливитамины (без Fe) + микробная фитаза	Отсутствие различий	Значительные изменения микробиоты. В 1-й группе, по сравнению с контролем, ниже содержание <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , выше содержание <i>Clostridiales</i> и <i>Enterobacteriaceae</i> , по сравнению со 2-й группой ниже содержание <i>Bifidobacterium</i> и <i>Lactobacillus</i> , выше содержание <i>Clostridiales</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> и <i>Erysipelotrichaceae</i> . 2-я группа по сравнению с контролем — отсутствие значимых отличий. Гены вирулентности и токсичности в 1-й группе не чаще, чем в контроле
Porovic et al., 2021 [51]	Анализ подгруппы из исследования Soofi et al., 2013 [17], дети с диареей в предшествующие 7 дней исключены	6–24 мес	Домашняя саплементация, 12 мес: 1) 12,5 мг Fe, 50 мг витамин С, 300 мкг витамин А, 5 мкг витамин D, 0,15 мг фолиевая кислота — 29 детей; 2) то же + 10 мг Zn — 27 детей	Да, 24 ребенка без саплементации	—	Выраженное влияние на состав микробиоты, снижение общего микробного разнообразия, снижение <i>Anaerostipes</i> , <i>Anaerostipes</i> и <i>Clostridium</i> XI, повышение колонизации простейшими и микромитами
Qasem et al., 2017 [52]	—	4–6 мес, здоровые, доношенные с массой тела при рождении >2500 г, без врожденных пороков развития и заболеваний, исключительно на грудном вскармливании	В качестве первого и основного прикорма с 6 до 9 мес: 1) каша, обогащенная Fe (8,8 мг Fe) — 22 ребенка; 2) каша, обогащенная Fe с фруктами (8,8 мг Fe) — 28 детей; 3) мясное пюре (1,3 мг Fe) — 32 ребенка	Нет	Отсутствие достоверных различий между группами	Снижение среднего относительного содержания <i>Bifidobacteriaceae</i> в 1-й и 2-й группах, но не 3-й группе, наибольший рост числа <i>Vacteroides</i> в 1-й группе, <i>Enterobacteriaceae</i> больше в 3-й группе. Отличия становятся незначимыми после поправки на множественные сравнения
Dostal et al., 2014 [44]	—	6–11 лет, без хронических заболеваний, Hb >80 г/л, сыроворотный ферритин <20 мкг/л или цинк протопорфирин >70 мкмоль/моль гем или сывороточные трансферриновые рецепторы >8,3 мг/л	38 нед, 50 мг Fe (сульфат железа) 4 раза в неделю — 73 ребенка	Да, 1) 27 детей — плацебо; 2) 24 ребенка с нормальными запасами железа	Отсутствие различий между группами	Отсутствие значимых различий с учетом базового уровня микробиоты до саплементации

Если суммировать полученные результаты, то, несмотря на различия, наиболее часто на фоне саплементации железа отмечается рост штаммов — представителей порядка *Enterobacterales* и *Bacteroides spp.* и угнетение роста штаммов семейств *Bifidobacteriaceae* и *Lactobacillaceae*.

Заключение

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования по оценке влияния железа на микробиоту содержат противоречивые результаты. Важным фактором, определяющими взаимоотношения микробиоты и железа, помимо дозы и формы железа, является первоначальный уровень

его запасов в организме. Кроме того, вероятность нежелательных эффектов предположительно усиливается в условиях относительного преобладания патогенных видов, неустойчивого первоначального состояния микробиоты на фоне заболевания и сроков воздействия — саплементация до окончательного формирования микробиоты. Нужно отметить, что долгосрочные эффекты, особенно клинические, таких изменений неизвестны. В связи с этим необходимо проведение исследований по оценке влияния дополнительной саплементации железа у детей с различным базовым уровнем запасов железа на состав кишечной микробиоты и изучение клинического значения этого влияния.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. WHO. SDG Target 2.2 | Malnutrition: End all forms of malnutrition, including achieving targets on stunting and wasting in children under 5 years of age, and address the nutritional needs of adolescent girls, pregnant and lactating women and older persons. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/sdg-target-2.2-child-malnutrition/> Ссылка активна на 17.08.2022.
2. Kassebaum N.J.; GBD 2013 Anemia Collaborators. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(2): 247–308. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.11.002
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. [Federal clinical guidelines on diagnostics and therapy of iron deficiency anemia. (in Russ.)] Приказ Минздрава РФ от 3 августа 1999 г (nodgo.org/) Ссылка активна на 17.08.2022.
4. Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P., Pereira D.I., Powell J.J. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(2): e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383
5. Cancelo-Hidalgo M.J., Castelo-Branco C., Palacios S., Haya-Palazuelos J., Ciria-Recasens M., Manasanch J., Pérez-Edo L. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(4): 291–303. DOI: 10.1185/03007995.2012.761599
6. Лебедев В.В., Демихов В.Г., Фомина М.А., Демихова Е.В., Кравцова Н.Б., Дмитриев А.В. Метод комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков для определения безопасности двух и трехвалентных пероральных препаратов железа и их эффективности в лечении железодефицитной анемии у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2018; 97(5): 47–53. [Lebedev V.V., Demikhov V.G., Fomina M.A., Demikhova E.V., Kravtsova N.B., Dmitriev A.V. A method for the complex evaluation of proteins oxidative modification products for determination of bivalent and trivalent oral iron preparations and their efficacy in treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatrics imeni G.N. Speransky* 2018; 97(5): 47–53. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2018–97–5–47–53
7. Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 524520. DOI: 10.1155/2011/524520
8. Meliț L.E., Mărginean C.O., Mocanu S., Mărginean M.O. A rare case of iron-pill induced gastritis in a female teenager: A case report and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(30): e7550. DOI: 10.1097/MD.0000000000007550
9. Ching D., Mews C., Crompton C., Ravikumar M., Abeysuriya D. Iron Pill-Induced Gastritis in the Paediatric Population. *Case Rep Pediatr* 2019; 2019: 7527608. DOI: 10.1155/2019/7527608
10. Abraham S.C., Yardley J.H., Wu T.T. Erosive injury to the upper gastrointestinal tract in patients receiving iron medication: an underrecognized entity. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(10): 1241–1247. DOI: 10.1097/0000478-199910000-00009
11. Eckstein R.P., Symons P. Iron tablets cause histopathologically distinctive lesions in mucosal biopsies of the stomach and esophagus. *Pathology* 1996; 28(2): 142–145. DOI: 10.1080/00313029600169763
12. Russo G., Guardabasso V., Romano F., Corti P., Samperi P., Condorelli A. et al. Monitoring oral iron therapy in children with iron deficiency anemia: an observational, prospective, multicenter study of AIEOP patients (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Ann Hematol* 2020; 99(3): 413–420. DOI: 10.1007/s00277-020-03906-w
13. Мачнева Е.Б., Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М. Результаты рандомизированного исследования лечения железодефицитной анемии у детей и подростков с помощью железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса и сульфата железа: критерии эффективности и переносимость. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15(2): 47–52. [Machneva E.B., Zakharova I.N., Tarasova I.S., Chernov V.M. Results of a randomized study of management of iron deficiency anaemia in children and adolescents using an iron (III) hydroxide polymaltose complex and iron sulfate: criteria of efficacy and tolerance. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* 2016; 15(2): 47–52. (in Russ.)] DOI: 10.24287/1726–1708–2016–15–2–47–52
14. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., Гришина Т.Р., Башмакова Н.В., Керимкулова Н.В. и др. Метаанализ клинических исследований по применению фумарата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. *Гинекология* 2015; 17(5): 24–31. [Torshin I.Y., Gromova O.A., Limanova O.A., Grishina T.R., Bashmakova N.V., Kerimkulova N.V. et al. A meta-analysis of clinical studies on the use of iron fumarate for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Ginekologiya* 2015; 17(5): 24–31. (in Russ.)]
15. Melamed N., Ben-Haroush A., Kaplan B., Yegorov Y. Iron supplementation in pregnancy: does the preparation matter? *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276(6): 601–604. DOI: 10.1007/s00404-007-0388-3

16. Gera T., Sachdev H.P. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ* 2002; 325(7373): 1142. DOI: 10.1136/bmj.325.7373.1142
17. Soofi S., Cousens S., Iqbal S.P., Akhund T., Khan J., Ahmed I. et al. Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: a cluster-randomised trial. *Lancet* 2013; 382(9886): 29–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60437-7
18. Richard S.A., Zavaleta N., Caulfield L.E., Black R.E., Witzig R.S., Shankar A.H. Zinc and iron supplementation and malaria, diarrhea, and respiratory infections in children in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75(1): 126–132. DOI: 10.4269/ajtmh.2006.75.1.0750126
19. Chang S., El Arifeen S., Bari S., Wahed M.A., Rahman K.M., Rahman M.T. et al. Supplementing iron and zinc: double blind, randomized evaluation of separate or combined delivery. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(2): 153–160. DOI: 10.1038/ejcn.2009.127
20. Halliwell B., Gutteridge J.M. Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation. An update. *FEBS Lett* 1992; 307(1): 108–112. DOI: 10.1016/0014-5793(92)80911-y
21. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem* 1989; 58: 79–110. DOI: 10.1146/annurev.bi.58.070189.000455
22. Carrier J., Aghdassi E., Platt I., Cullen J., Allard J.P. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(12): 1989–1999. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01113.x
23. Ding H., Yu X., Chen L., Han J., Zhao Y., Feng J. Tolerable upper intake level of iron damages the intestine and alters the intestinal flora in weaned piglets. *Metallomics* 2020; 12(9): 1356–1369. DOI: 10.1039/d0mt00096e
24. Dainty J.R., Berry R., Lynch S.R., Harvey L.J., Fairweather-Tait S.J. Estimation of dietary iron bioavailability from food iron intake and iron status. *PLoS One* 2014; 9(10): e111824. DOI: 10.1371/journal.pone.0111824
25. Roughead Z.K., Zito C.A., Hunt J.R. Initial uptake and absorption of non-heme iron and absorption of heme iron in humans are unaffected by the addition of calcium as cheese to a meal with high iron bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(2): 419–425. DOI: 10.1093/ajcn/76.2.419
26. Naikare H., Palyada K., Panciera R., Marlow D., Stintzi A. Major role for FeoB in *Campylobacter jejuni* ferrous iron acquisition, gut colonization, and intracellular survival. *Infect Immun* 2006; 74(10): 5433–5444. DOI: 10.1128/IAI.00052-06
27. Vasileva D., Janssen H., Hönicke D., Ehrenreich A., Bahl H. Effect of iron limitation and fur gene inactivation on the transcriptional profile of the strict anaerobe *Clostridium acetobutylicum*. *Microbiology (Reading)* 2012; 158(Pt 7): 1918–1929. DOI: 10.1099/mic.0.056978-0
28. Boyer E., Bergevin I., Malo D., Gros P., Cellier M.F. Acquisition of Mn(II) in addition to Fe(II) is required for full virulence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Infect Immun* 2002; 70(11): 6032–6042. DOI: 10.1128/IAI.70.11.6032-6042.2002
29. Andrews S.C., Robinson A.K., Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 27(2–3): 215–237. DOI: 10.1016/S0168-6445(03)00055-X
30. Archibald F. *Lactobacillus plantarum*, an organism not requiring iron. *FEMS Microbiology Letters* 1983; 19(1): 29–32. DOI: 10.1111/j.1574-6968.1983.tb00504.x
31. Pandey A., Bringle F., Meyer J.M. Iron requirement and search for siderophores in lactic acid bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol* 1994; 40: 735–739. DOI: 10.1007/BF00173337
32. Hütt P., Shchepetova J., Löivukene K., Kullisaar T., Mikeisaar M. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero- and uropathogens. *J Appl Microbiol* 2006; 100(6): 1324–1332. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2006.02857.x
33. Banerjee P., Merkel G.J., Bhunia A.K. *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* B-30892 can inhibit cytotoxic effects and adhesion of pathogenic *Clostridium difficile* to Caco-2 cells. *Gut Pathog* 2009; 1(1): 8. DOI: 10.1186/1757-4749-1-8
34. Pereira D.I., Aslam M.F., Frazer D.M., Schmidt A., Walton G.E., McCartney A.L. et al. Dietary iron depletion at weaning imprints low microbiome diversity and this is not recovered with oral Nano Fe(III). *Microbiologyopen* 2015; 4(1): 12–27. DOI: 10.1002/mbo3.213
35. Cuisiniere T., Calvé A., Fragoso G., Olierio M., Hajjar R., Gonzalez E. et al. Oral iron supplementation after antibiotic exposure induces a deleterious recovery of the gut microbiota. *BMC Microbiol* 2021; 21(1): 259. DOI: 10.1186/s12866-021-02320-0
36. Dostal A., Lacroix C., Bircher L., Pham V.T., Follador R., Zimmermann M.B. et al. Iron Modulates Butyrate Production by a Child Gut Microbiota In Vitro. *mBio* 2015; 6(6): e01453–15. DOI: 10.1128/mBio.01453-15
37. Mahalhal A., Frau A., Burkitt M.D., Ijaz U.Z., Lamb C.A., Mansfield J.C. et al. Oral Ferric Maltol Does Not Adversely Affect the Intestinal Microbiome of Patients or Mice, But Ferrous Sulphate Does. *Nutrients* 2021; 13(7): 2269. DOI: 10.3390/nu13072269
38. Constante M., Fragoso G., Lupien-Meilleur J., Calvé A., Santos M.M. Iron Supplements Modulate Colon Microbiota Composition and Potentiate the Protective Effects of Probiotics in Dextran Sodium Sulfate-induced Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23(5): 753–766. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001089
39. McMillen S., Thomas S., Liang E., Nonnecke E.B., Slupsky C., Lönnerdal B. Gut Microbiome Alterations following Postnatal Iron Supplementation Depend on Iron Form and Persist into Adulthood. *Nutrients* 2022; 14(3): 412. DOI: 10.3390/nu14030412
40. Alexeev E.E., He X., Slupsky C.M., Lönnerdal B. Effects of iron supplementation on growth, gut microbiota, metabolomics and cognitive development of rat pups. *PLoS One* 2017; 12(6): e0179713. DOI: 10.1371/journal.pone.0179713
41. Zimmermann M.B., Chassard C., Rohner F., N'goran E.K., Nindjin C., Dostal A. et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(6): 1406–1415. DOI: 10.3945/ajcn.110.004564
42. Jaeggi T., Kortman G.A., Moretti D., Chassard C., Holding P., Dostal A. et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut* 2015; 64(5): 731–742. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307720
43. Tang M., Frank D.N., Hendricks A.E., Ir D., Esamai F., Liechty E. et al. Iron in Micronutrient Powder Promotes an Unfavorable Gut Microbiota in Kenyan Infants. *Nutrients* 2017; 9(7): 776. DOI: 10.3390/nu9070776
44. Dostal A., Baumgartner J., Riesen N., Chassard C., Smuts C.M., Zimmermann M.B. 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. *Br J Nutr* 2014; 112(4): 547–556. DOI: 10.1017/S0007114514001160
45. Owolabi A.J., Senbanjo I.O., Oshikoya K.A., Boekhorst J., Eijlander R.T., Kortman G. et al. Multi-Nutrient Fortified Dairy-Based Drink Reduces Anaemia without Observed Adverse Effects on Gut Microbiota in Anaemic Malnourished Nigerian Toddlers: A Randomised Dose-Response Study. *Nutrients* 2021; 13(5): 1566. DOI: 10.3390/nu13051566
46. Krebs N.F., Sherlock L.G., Westcott J., Culbertson D., Hambridge K.M., Feazel L.M. et al. Effects of different complemen-

- tary feeding regimens on iron status and enteric microbiota in breastfed infants. *J Pediatr* 2013; 163(2): 416–423. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.024
47. Rahman S., Kortman G.A.M., Boekhorst J., Lee P., Khan M.R., Ahmed F. Effect of low-iron micronutrient powder (MNP) on the composition of gut microbiota of Bangladeshi children in a high-iron groundwater setting: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2021; 60(6): 3423–3436. DOI: 10.1007/s00394-021-02523-1
 48. Rahman S., Lee P., Raqib R., Roy A.K., Khan M.R., Ahmed F. Effect of Micronutrient Powder (MNP) with a Low-Dose of Iron on Hemoglobin and Iron Biomarkers, and Its Effect on Morbidities in Rural Bangladeshi Children Drinking Groundwater with a High-Level of Iron: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2019; 11(11): 2756. DOI: 10.3390/nut11112756
 49. Tang M., Frank D.N., Sherlock L., Ir D., Robertson C.E., Krebs N.F. Effect of Vitamin E With Therapeutic Iron Supplementation on Iron Repletion and Gut Microbiome in US Iron Deficient Infants and Toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(3): 379–385. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001154
 50. Paganini D., Uyoga M.A., Kortman G.A.M., Cercamondi C.I., Moretti D., Barth-Jaeggi T. et al. Prebiotic galacto-oligosaccharides mitigate the adverse effects of iron fortification on the gut microbiome: a randomised controlled study in Kenyan infants. *Gut* 2017; 66(11): 1956–1967. DOI: 10.1136/gut-jnl-2017-314418
 51. Popovic A., Bourdon C., Wang P.W., Guttman D.S., Soofi S., Bhutta Z.A. et al. Micronutrient supplements can promote disruptive protozoan and fungal communities in the developing infant gut. *Nat Commun* 2021; 12(1): 6729. DOI: 10.1038/s41467-021-27010-3
 52. Qasem W., Azad M.B., Hossain Z., Azad E., Jorgensen S., Castillo San Juan S. et al. Assessment of complementary feeding of Canadian infants: effects on microbiome & oxidative stress, a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2017; 17(1): 54. DOI: 10.1186/s12887-017-0805-0

Поступила: 05.07.22

Received on: 2022.05.07

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой Правительством Самарской области в рамках губернского гранта в области науки и техники.

Funding: This research was supported by the Samara State Government Grant in science and technology.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.