

¹ Северо-Кавказский
федеральный
университет,
Ставрополь

² Военно-медицинская
академия
им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

³ Башкирский
государственный
медицинский
университет, Уфа

Взаимосвязь кишечной микробиоты и железодефицитной анемии

А.Э. Бакирова¹, Д.Г. Алексеев, к.б.н.¹, А.С. Парцерняк, д.м.н.²,
Б.А. Бакиров, д.м.н.³

Адрес для переписки: Анна Эдуардовна Бакирова, bakirovanna@gmail.com

Для цитирования: Бакирова А.Э., Алексеев Д.Г., Парцерняк А.С., Бакиров Б.А. Взаимосвязь кишечной микробиоты и железодефицитной анемии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 56–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-30-56-62

Железодефицитная анемия является одним из наиболее распространенных заболеваний мирового населения с хорошо изученным патогенезом и этиологией, однако это не привело к снижению распространенности данной патологии. В последнее время многими авторами предполагается значимый вклад кишечной микробиоты в этиологию данной патологии. Проведен обзор литературы, посвященный исследованию влияния количественного и качественного состава кишечной микробиоты в развитии железодефицитной анемии, а также влияния железа на микрофлору толстого кишечника. Особый интерес представляет изучение применения пребиотиков, пробиотиков и метабиотиков в лечении железодефицитной анемии. Несмотря на большое количество публикаций на эту тему, требуются дополнительные исследования эффективности применения препаратов данной группы к стандартной терапии препаратами железа, а также использования метабиотиков в предупреждении развития железодефицита.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, микробиота, пробиотики, пребиотики, синбиотики

Введение

Железодефицитная анемия – состояние, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на фоне дефицита сывороточного железа, выявляемое почти у 40% населения в развивающихся странах и почти у 10% жителей развитых стран. Основными причинами данного состояния являются недостаток в рационе продуктов, богатых железом, или неспособность организма усваивать поступившее с пищей железо по приобретенным или генетическим причинам. Дефицит железа является причиной анемии, приводящей к ненадлежащей оксигенации органов и тканей, что ведет за собой нарушение гомеостаза организма [1, 2].

Потребность в железе вследствие возрастающего его расхода увеличивается во время беременности более чем у 50% беременных женщин в развивающихся странах [3, 4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщает, что около 50% всех случаев анемии вызваны дефицитом железа [5]. По данным ВОЗ, анемию, вызванную дефицитом железа, можно классифицировать на три стадии, на-

чиная от легкой формы до тяжелой анемии с низким уровнем гемоглобина (< 70 г/л для детей до пяти лет и беременных женщин и < 80 г/л у детей старше пяти лет, подростков и взрослых). Анемия тяжелой степени влияет на когнитивные и физические функции человека, что приводит у пациентов к хронической усталости и снижению работоспособности [6, 7], но такие состояния поддаются коррекции с помощью диеты или лечения препаратами железа. Наиболее распространенными причинами дефицита железа являются низкая растворимость железа, поступающего с продуктами питания и, следовательно, низкая биодоступность, а также потеря крови вследствие кровотечения [8]. Существует несколько вариантов поступления железа в организм: прием продуктов с большим содержанием железа, прием пищевых добавок либо лекарственных средств и, в крайних случаях, переливание эритроцитарной массы [9]. Особое значение имеет тип получаемого железа и вариант его усвоения [4, 10]. Такие продукты, как овощи, мясо и животные субпродукты, являются отлич-

ным источником железа, а ферментация овощей улучшает усвоение железа. Молочная кислота, вырабатываемая лактобактериями, способствует увеличению биодоступности железа, поэтому использование пробиотических бактерий может улучшить усвоение железа [8, 11, 12]. Увеличение численности населения планеты и его благополучие прямо пропорциональны объему потребления железа и в значительной степени зависят от состава микробиоты кишечника [7, 12, 14]. Значительное количество исследований подтверждают связь биодоступности железа и его абсорбции с активностью микроорганизмов в кишечнике [15–17]. Кроме того, уровень железа влияет на вирулентность многих патогенов [18]. Более 90% пищевого железа экскретируется с калом, влияя на микрофлору кишечника, при этом лишь небольшая часть встраивается в метаболические пути организма [19]. Содержащиеся в пище ингибиторы абсорбции, такие как полифенолы и фитаты, дозозависимо ингибируют всасывание негемового железа, а также кальций и животные белки опосредованно влияют на связывание железа в кишечнике. Витамин С усиливает усвоение железа в кишечнике, особенно если аскорбиновая кислота включена в рацион с продуктами с высокой доступностью негемового железа (пища, богатая овощами). Аскорбиновая кислота при низком pH желудка образует хелат с трехвалентным железом (Fe^{3+}), который сохраняется и остается растворимым в щелочной среде двенадцатиперстной кишки [20]. Таким образом, невозможно отрицать значение влияния железа на функционирование организма и его участие во многих метаболических процессах, однако поступление железа в организм не гарантирует его усвоение в связи со значительным влиянием микробиома на снижение биодоступности и абсорбции при дисбиозе толстого и тонкого кишечника и преобладания условно-патогенной флоры.

Метаболизм железа

Роль железа в организме человека крайне велика, так как оно играет ключевую роль в метаболических процессах. Наиболее изученные функции железа – транспортировка и хранение кислорода, синтез гормонов, репликация ДНК, контроль клеточного цикла, фиксация азота и антиоксидантные свойства [13, 21]. Количество железа в организме взрослого человека составляет 3,5–4,0 г, большая часть которого содержится в гемоглобине [4]. Транспорт железа в пищеварительной системе контролируется несколькими железосвязывающими белками – трансферрином, лактоферрином и бактериоферритином. В целом муцины связываются с железом благодаря кислой среде желудка, что помогает поддерживать его в растворимом состоянии для последующего всасывания в щелочных условиях двенадцатиперстной кишки. Железо, связанное муцином, впоследствии проходит

через клеточную мембрану слизистой оболочки и после прохождения внутрь клеток, при помощи цитоплазматического железосвязывающего белка мобилферрина, попадает на базолатеральную сторону, откуда оно экспортируется в плазму крови. Всасывание гемового и негемового железа в слизистой оболочке кишечника происходит благодаря различным транспортным процессам и регуляторным белкам [22]. Именно на этом этапе уровень ферритина считается наиболее надежным маркером дефицита железа [21].

Микробиота и дефицит железа

Микробиота желудочно-кишечного тракта человека играет важную роль в обмене веществ, оказывая влияние на жизненно важные функции человеческого организма. Баланс в диете и поступающих питательных веществах регулируется здоровым ростом микробиоты в первые годы жизни человека [23–26]. Для сохранения и поддержания количественного и качественного состава кишечной микробиоты и с целью профилактики дисбактериоза показано назначение пробиотиков и пребиотиков перорально, а также путем трансплантации фекальной микробиоты или другими методами [23].

Микробиота кишечника взрослых и детей зависит от нескольких факторов, таких как возраст, этническая принадлежность, место проживания, образ жизни и питания [24]. Диета с содержанием цельно-зерновых продуктов и свежих фруктов, растворимой и нерастворимой клетчатки, овощей и орехов помогает сохранять баланс микробиома [14, 27]. Физиологические и неврологические последствия дефицита железа хорошо изучены и описаны многими авторами, однако необходимы дальнейшие исследования для оценки его влияния на развитие кишечной микробиоты [28, 29]. В литературе описаны различные варианты всасывания железа, наиболее характерные после коррекции диеты или приема пищевых добавок [9]. Однако показано, что ключевая роль абсорбции железа обусловлена растворимостью пероральных препаратов в кишечнике.

Исследования, направленные на анализ влияния железа на микробиоту кишечника, представлены как положительными, так и отрицательными результатами. В одном из исследований, у младенцев в Африке кишечная флора изменилась в результате обогащения железом, что привело к уменьшению количества бифидобактерий, а также увеличению *Enterobacteriaceae* и некоторых специфических энтеропатогенов (патогенная *E. coli*). Кроме того, в том же исследовании было отмечено, что обогащение железом рациона питания повышало уровень фекального кальпротектина, инициируя воспаление кишечника [30]. Также было показано, что снижение уровня железа приводило к увеличению частоты кишечных инфекций, обусловленного изменением состава микробиоты кишечника [31].

В исследовании, проведенном у молодых женщин на юге Индии, выявлено, что низкий уровень железа коррелировал с низким уровнем лактобактерий в кале [32].

В исследовании Y. Shadi была показана роль железодефицитной анемии, влияющей на экспрессию гемоглобиноксигеназа-2, которая является модулятором моторики кишечника и, соответственно, принимает участие в патогенезе развития синдрома раздраженного кишечника [33]. По результатам анализа более чем двухсот пациентов разного пола с различными подтипами синдрома раздраженного кишечника было показано увеличение встречаемости железодефицитной анемии на 50% по сравнению с общей популяцией.

Как дефицит, так и избыток железа играют роль в дисбиозе кишечной микробиоты, а также развитии воспалительного процесса вплоть до колоректального рака [27, 34, 35]. Определены специфические бактерии, такие как *Streptococcus bovis*, *Enterococcus faecalis* и *Clostridia*, приводящие к развитию кишечных патологий, продуцирующих сероводород и вторичные соли желчных кислот, способствующие усилению воспаления и ускорению канцерогенеза [36, 37]. Также определены некоторые бактерии, в т.ч. *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus acidophilus*, которые предотвращают воспаление кишечника [38].

Регуляция поглощения железа бактериями

Бактерии обычно регулируют метаболизм железа в ответ на доступность железа, причем эта регуляция опосредуется белком-регулятором поглощения железа (Fur), который контролирует железозависимую экспрессию генов. В присутствии железа данный белок-регулятор образует комплекс с трехвалентным железом, который, в свою очередь, связывается с Fur-боксами бактериальной ДНК, подавляя транскрипцию генов, кодирующих белки и участвующих в транспорте железа. В отсутствие железа Fur-белок прекращает супрессию генов, приводя к их экспрессии [15]. Тем не менее набор регуляторных функций генов более разнообразен. Белок-регулятор Fur также может действовать как положительный регулятор транскрипции генов посредством супрессии регуляторной РНК или активации экспрессии генов, что предотвращает рекрутирование репрессоров. Белок также может напрямую активировать экспрессию генов и действовать как активатор и супрессор транскрипции в отсутствие железа, но это свойственно ограниченному числу патогенных бактерий [39]. Кроме того, белок-регулятор регулирует запас железа в бактериях [15] и в целом представляет собой нечто большее, чем простой супрессор поглощения железа, поскольку он объединяет несколько биологических путей (экспрессия факторов патогенности и механизмы выживания для устойчивости к кислотным и окислительным стрессам), способствуя вирулентности бактериальных патогенов [39].

Роль железа во взаимодействиях хозяина и микробиома

Кишечная микробиота состоит из триллионов микроорганизмов, принадлежащих к сотням различных видов. Микробиота в организме человека представлена бактериями, археями (одноклеточные организмы без ядра, которые более тесно связаны с эукариотами, чем с бактериями), грибами (в основном дрожжами) и микробными эукариотами и вирусами/фагами [40]. У человека в микробиоме кишечника доминируют пять бактериальных типов (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*). Менее распространенные типы *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Lentisphaerae*, *Spirochetes* и ТМ7. Бактерии в кишечнике обеспечивают функциональные черты, которые люди не могут развить самостоятельно: синтез витаминов группы В, заменимых и незаменимых аминокислот, антимикробных веществ, короткоцепочечных жирных кислот [41]. Некоторые метаболитические, физиологические и иммунологические особенности взаимосвязаны с мутуалистическими ассоциациями и кишечным микробным сообществом. Микробиом кодирует больше пищеварительных ферментов, чем его хозяин, и помогает таким образом расщеплять неперевариваемые макромолекулы (полисахариды и т.д.) или синтезировать определенные витамины. Микробиом также участвует в развитии и регуляции функций иммунной системы, созревании клеток эпителия и защите хозяина от патогенов, обеспечивая устойчивость к колонизации [42, 43, 44]. Среди факторов, которые влияют на бактериальный состав в кишечнике, определяющее значение имеет наличие или отсутствие доступного субстрата в окружающей среде. Железо имеет решающее значение для роста и пролиферации большинства бактерий и оказывает прямое влияние на взаимодействие хозяина и микробиоты. У млекопитающих нижний отдел желудочно-кишечного тракта, слепая кишка и ободочная кишка содержат множество разных микробных сред обитания с различной плотностью микробов. Сначала микробная плотность увеличивается от проксимального к дистальному отделу кишечника, в желудке – 10^1 бактерий/г содержимого, в двенадцатиперстной кишке – 10^3 бактерий/г, в тощей кишке – 10^4 бактерий/г, в подвздошной кишке – 10^7 бактерий/г, в толстой кишке – до 10^{12} бактерий/г. В микробном сообществе тонкого кишечника преобладают быстрорастущие факультативные анаэробы, которые переносят комбинированное воздействие желчной кислоты и антимикробных соединений, вырабатываемых хозяином.

По данным авторов A. Dostal и соавт., прием большого количества железа в дозе 50 мг четыре дня в неделю в течение 266 дней не сказался на воспалении кишечника, а концентрация основных микроорганизмов и короткоцепочечных жирных кислот (продуцируемых пробиотиком) в фекалиях не изменилась [45]. Предыдущее исследование, про-

веденное на крысах теми же авторами, показало, что крысы с дефицитом железа имели значительно более низкие концентрации бутирата и пропионата (продуцируемые в основном группой *Roseburia* spp./*Eubacterium rectale*), а состав микробиоты их кишечника и слепой кишки был значительно модифицирован [46]. Этот факт доказывает, что дефицит железа оказывает существенное влияние на микробиоту кишечника, а избыток железа – нет.

Сегодня важный представитель типа *Firmicutes*, класса *Clostridium* и семейства *Ruminococcaceae* стал самой распространенной бактерией в микробиоме кишечника здоровых взрослых, что составляет более 5% от общей бактериальной популяции, а в некоторых случаях – до 15% [47]. Это наиболее важная бактерия, продуцирующая бутират в толстой кишке, который считается биомаркером здоровья человека, и снижение ее популяции приводит к воспалительному процессу, что коррелирует с воспалительными заболеваниями кишечника и раком толстого кишечника [48].

Таким образом, эта бактерия считается ценным потенциальным биомаркером в дифференциальной диагностике язвенного колита и болезни Крона, а также является потенциально активным компонентом пробиотиков для перспективной терапевтической стратегии при различных кишечных заболеваниях [49]. Согласно результатам NGS-теста одного из исследований, этот вид составлял 3,17% от общего числа у здоровых субъектов, был снижен до 2,65% у пациентов с железодефицитной анемией и увеличивался до 6,12% после приема добавок железа. Тем не менее данные анализа NGS не показали существенных отличий в группе пациентов с анемией до и после приема добавок железа, подтвержденных проверочными экспериментами методом ПЦР.

В другом клиническом исследовании было показано, что снижение количества *Faecalibacterium* является важным биомаркером у субъектов с гестационной анемией по сравнению с контрольной группой [50].

Пробиотики, пребиотики и синбиотики в коррекции дефицита железа

Дефицит железа для населения всего мира имеет большое значение, поэтому крайне важно реализовать соответствующие стратегии для борьбы с данной проблемой. Наиболее часто предлагают оптимизированные программы питания, добавки железа в продукты питания на этапе производства, БАДы с железом, а также пробиотики, пребиотики и комбинированные препараты [3, 51, 53].

Систематический обзор показал, что использование *Lactobacillus plantarum* 299v помогает в профилактике железодефицитной анемии. Было обнаружено, что этот пробиотик улучшает пищевое всасывание негемового железа у активных представителей европеоидной расы [8]. Розен и соавт. [53] использовали *L. plantarum* 299v для лечения

дефицита железа у детей в комбинации с низкими дозами сульфата железа (1–3 мг/кг/день) или без него. Исследователи не выявили существенных различий по уровню ферритина у субъектов, принимавших препарат на основе пробиотика *L. plantarum* 299v по сравнению с контролем. Не было выявлено связи с уровнем ферритина и применением пробиотиков.

В другом исследовании, проведенном на крысах, изучали влияние перорального многовидового пробиотика (*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), который вводили в низких ($2,5 \times 10^9$) и высоких (1×10^{10}) дозах. Исходно в обеих группах был низкий уровень сывороточного железа. Результаты исследования показали, что увеличение дозы на один логарифм влияет на общее количество пробиотиков в кале. Что касается железосвязывающей способности, она была выше в группе пробиотиков с высокими дозами. Следовательно, уровень железа в печени, поджелудочной железе и двенадцатиперстной кишке был выше в группе пациентов, получавших высокие дозы пробиотиков [54].

Одно из интересных объяснений увеличенной биодоступности приводится для *Lactobacillus plantarum*, который увеличивает количество гидратированного трехвалентного железа Fe(III) посредством молочнокислой ферментации, что, в свою очередь, приводит к усилению всасывания железа [55]. В другом исследовании *C. Elegance* приводятся данные по бактериальным сидерофорам, увеличивающим митохондриальную биодоступность, что может быть актуально для человека [56].

Пребиотики – это функциональные пищевые компоненты, которые стимулируют рост и колонизацию полезных бактерий в кишечнике и в конечном итоге улучшают здоровье организма. Заметную роль в физиологии кишечника играет роль колонизации кишечной микробиоты. Для эффективного снижения риска некоторых заболеваний (онкопатология, гиперхолестеринемия) можно воспользоваться пребиотиками, такими как галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды, инулин и пектин. Эти компоненты помогают воссоздать идеальную микробиоту кишечника и поддерживать ее баланс [57]. Пробиотические фруктаны (селективные источники углерода) укрепляют здоровье с помощью снижения уровня мочевины, мочевой кислоты, аммиака и азотистых соединений. Несколько исследований показали, что фруктаны, такие как инулин, оказывают благотворное воздействие на толстый кишечник двумя путями: с помощью прямого воздействия на толстый кишечник и кишечную микробиоту, а также опосредованно влияя на обмен веществ и снижая риск заболеваний [58].

В одном из исследований пектин был соединен с наночастицами железа в качестве матрицы для доставки *L. Plantarum* CIDCA 83114. Ученые исследовали

довали биофизическую стабильность железо-пектиновых наночастиц и проанализировали их эффект. Результаты показали, что железо не токсично для пробиотических клеток и не влияет на жизнеспособность бактерий, а это означает, что они эффективны как для доставки железа, так и для стабилизации бактерий. Данные результаты можно использовать в качестве альтернативного решения для преодоления дефицита железа [59]. В другом экспериментальном исследовании с крысами показано, что прием неочищенных пребиотических галактоолигосахаридов в течение трех-четырех недель привел к улучшению усвоения микроэлементов, таких как Ca, Mg и Fe [60].

Другая работа была направлена на предупреждение гастроинтестинальных осложнений во время приема пероральных форм железа, в котором исследователи предложили новый подход к доставке ионов железа в кишечный тракт. Благодаря разработке и синтезу макромолекулярных производных инулина, которые стали способны образовывать комплекс с железом, были получены два различных сополимера на основе инулина: карбоксилированное производное инулина, полученное путем дериватизации инулина с янтарным ангидридом, и тиолированное/карбоксилированное производное путем реакции с цистеином. Полученные производные были протестированы в качестве комплексообразующих агентов железа для получения двух различных комплексов – INU-SA-Fe^{III} и INU-SA-Cys-Fe^{III} [61].

Результаты работы по оценке эффективности синбиотиков, проведенной в течение трех месяцев, показало улучшение усвоения железа в организме у детей младшего школьного возраста (9–12 лет). Дети были разделены на две группы: кто получал добавки железа в виде сиропа (два раза в неделю) и кто употреблял синбиотическую

смесь – *Lactobacillus plantarum* Dad 13 и фруктоолигосахарид в кисломолочном продукте (шесть раз в неделю). В результате между пациентами обеих групп не было отмечено существенных различий. Возможно, из-за высокого социально-экономического статуса детей, включенных в исследование, клинико-лабораторные проявления железодефицитной анемии были недостаточными для получения достоверных результатов. Однако наибольшее присутствие *E. Coli* наблюдалось среди тех детей, кто пил только сироп с добавками железа, а большее количество бифидобактерий выявлено в кале тех, кто употреблял синбиотическую смесь [51].

Заключение

Метаболизм железа включает в себя множество процессов, и, даже если исключить генетические дефекты, существует несколько причин дефицита железа у человека. Для достижения желаемого уровня железа в организме можно использовать пробиотики, пребиотики и синбиотики. Существенное значение имеет исследование способности пробиотиков выступать в качестве переносчиков железа, преобразовывать железо в доступную форму или создавать метаболиты, которые косвенно увеличивают содержание железа и его всасывание в кишечнике. Проведенные в этом направлении немногочисленные исследования уже имеют многообещающие результаты. Модуляция кишечной микробиоты с помощью приема пробиотиков, пребиотиков и метабиотиков может повлиять на интенсивность всасывания железа, при этом существенное значение имеет тип потребляемого железа. Цитотоксичность неабсорбированного железа на клетки кишечника (энтероциты) обуславливает необходимость дополнительных исследований, и адаптированные продукты могут стать отличным вариантом выбора в лечении дефицита железа. ☉

Литература

1. Das N.K., Schwartz A.J., Barthel G., et al. Microbial metabolite signaling is required for systemic iron homeostasis. *Cell. Metab.* 2020; 31: 115–130. e6.
2. Yaskolka Meir A., Tsaban G., Zelicha H., et al. A green-Mediterranean diet, supplemented with Mankai duckweed, preserves iron-homeostasis in humans and is efficient in reversal of anemia in rats. *J. Nutr.* 2019; 149: 1004–1011.
3. Jia H.X., Han J.H., Li H.Z., et al. Mineral intake in urban pregnant women from base diet, fortified foods, and food supplements: focus on calcium, iron, and zinc. *Biomed. Environ. Sci.* 2016; 29: 898–901.
4. Miller J.L. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2013; 3: a011866.
5. World Health Organization. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015.
6. Da Silva W.R., Silveira L., Fernandes A.B. Diagnosing sickle cell disease and iron deficiency anemia in human blood by Raman spectroscopy. *Lasers Med. Sci.* 2019; 35: 1065–1074.
7. Gupta A. Iron Metabolism in Human Body. In: *Nutritional Anemia in Preschool Children*; Springer: Singapore, 2017.
8. 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.
9. Reddy M.B. Algorithms to assess non-heme iron bioavailability. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2005; 75: 405–412.
10. Hoppe M., Önnings 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.

11. 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: 901–908.
12. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1832–1843.
13. 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: 723–740.
14. Andrews S.C., Robinson A.K., Rodríguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol. Rev.* 2003; 27: 215–237.
15. Braun V., Hantke K. Recent insights into iron import by bacteria. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2011; 15: 328–334.
16. 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.
17. 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.
18. Cherayil B.J., Ellenbogen S., Shanmugam N.N. Iron and intestinal immunity. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2011; 27: 523–528.
19. Ems T., St Lucia K., Huecker M.R. Biochemistry, Iron Absorption. [Updated 2023 Apr 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448204>.
20. Van de Lagemaat M., Amesz E.M., Schaafsma A., Lafeber H.N. Iron deficiency and anemia in iron-fortified formula and human milk-fed preterm infants until 6 months post-term. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53: 1263–1271.
21. Shubham K., Anukiruthika T., Dutta S., et al. Iron deficiency anemia: a comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches. *Trends Food Sci. Technol.* 2020; 99: 58–75.
22. Cammarota G., Ianiro G., Bibbò S., Gasbarrini A. Gut microbiota modulation: Probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? *Intern. Emerg. Med.* 2014; 9: 365–373.
23. Gabbianelli R., Damiani E. Epigenetics and neurodegeneration: role of early-life nutrition. *J. Nutr. Biochem.* 2018; 57: 1–13.
24. Kim Y.S., Unno T., Kim B.-Y., Park M.-S. Sex differences in gut microbiota. *World J. Mens Health.* 2020; 38: 48–60.
25. Ursell L.K., Metcalf J.L., Parfrey L.W., Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr. Rev.* 2012; 70: S38–S44.
26. 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.
27. Boran P., Baris H.E., Kepenekli E., et al. The impact of vitamin B12 deficiency on infant gut microbiota. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 179: 385–393.
28. Deschemin J.C., Noordine M.L., Remot A., et al. The microbiota shifts the iron sensing of intestinal cells. *FASEB J.* 2016; 30: 252–261.
29. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011; 60: 1309–1316.
30. 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.
31. 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: 2095–2097.
32. 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: 931–934.
33. Shadi Y., Jennifer C. High prevalence of subclinical iron deficiency in patients with irritable bowel syndrome: 1829. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109: S541.
34. 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: 101–109.
35. Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014; 12: 661–672.
36. Gagniere J., Raisch J., Veziat J. et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22: 501–518.
37. Gao Z., Guo B., Gao R., et al. Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Front. Microbiol.* 2015; 6: 20.
38. Ng O. Iron, microbiota and colorectal cancer. *Wien. Med. Wochenschr.* 2016; 166: 431–436.
39. Sarvan S., Butcher J., Stintzi A., Couture J.-F.J.B. Variation on a theme: investigating the structural repertoires used by ferric uptake regulators to control gene expression. *Biomaterials: an International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine.* 2018; 31 (5): 681–704.
40. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., et al. The human microbiome project. *Nature.* 2007; 449 (7164): 804.
41. Qin J., Li R., Raes J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464 (7285): 59.
42. Neish A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.* 2009; 136 (1): 65–80.
43. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012; 336 (6086): 1262–1267.

44. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006; 7 (7): 688–693.
45. 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: 547–556.
46. 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: 271–277.
47. Miquel S., Martin R., Rossi O., et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr. Opin. Microbiol.* 2013; 16: 255–261.
48. Ferreira-Halder C.V., Faria A.V.S., Andrade S.S. Action and function of Faecalibacterium prausnitzii in health and disease. *Best Pr. Res. Clin. Gastroenterol.* 2017; 31: 643–648.
49. Lopez-Siles M., Duncan S.H., Garcia-Gil L.J., Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J.* 2017; 11: 841–852.
50. Long Y., Liang F., Guo R., et al. Gut microbiota signatures in gestational anemia. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021; 11: 549678.
51. 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: 220–227.
52. 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.
53. Rosen G.M., Morrissette 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: 192–197. e1.
54. 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: 234–243.
55. Scheers N., Rossander-Hulthen L., Torsdottir I., Sandberg A.S. Increased iron bioavailability from lactic-fermented vegetables is likely an effect of promoting the formation of ferric iron (Fe³⁺). *Eur. J. Nutr.*, 2016.
56. Qi B., Han M. Microbial siderophore enterobactin promotes mitochondrial iron uptake and development of the host via interaction with ATP synthase. *Cell.* 2018; 175: 571–582. e11.
57. Tunland B. Chapter 9 – dysbiosis of the microbiota: therapeutic strategies utilizing dietary modification, pro- and prebiotics and fecal transplant therapies in promoting normal balance and local gi functions. In: *Human Microbiota in Health and Disease*. Tunland B., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2018. P. 381–419.
58. Tunland B. Chapter 5 – direct physiological effects on local gi and indirect systemic effects of prebiotic fructan treatment, and its role in disease prevention and therapy. In: *Human Microbiota in Health and Disease*. Tunland B., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2018. P. 155–196.
59. 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.
60. 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: 154–160.
61. Pitarresi G., Tripodo G., Cavallaro G., et al. Inulin-iron complexes: a potential treatment of iron deficiency anaemia. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 68: 267–276.

Correlation of Gut Microbiota with Iron Deficiency Anemia

A.E. Bakirova¹, D.G. Alekseev, PhD¹, A.S. Parcernyak, PhD², B.A. Bakirov, PhD³

¹ North-Caucasus Federal University, Stavropol

² Military Medical Academy Named after S.M. Kirov, Saint Petersburg

³ Bashkir State Medical University, Ufa

Contact person: Anna E. Bakirova, bakirovanna@gmail.com

Iron deficiency anemia is one of the most common diseases in the world population, and its pathogenesis and etiology are well studied. However, this has not led to a decrease in the prevalence of this pathology. Recently, many authors have suggested a significant contribution of the intestinal microbiota to the etiology of this pathology. This work offers a review of the literature devoted to the study of the influence of the quantitative and qualitative composition of intestinal microbiota in the development of iron deficiency anemia, as well as the effect of iron on the colonic microflora and changes in the microflora on iron metabolism. Of particular interest is the use of prebiotics, probiotics and metabiotics in the treatment of iron deficiency anemia. Despite the large number of publications on this topic, further studies are needed on the efficacy of supplements in addition to standard therapy with iron supplements, as well as the use of metabiotics to prevent the development of iron deficiency.

Keywords: iron deficiency anemia, microbiota, probiotics, prebiotics, synbiotics