

## ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА (обзор литературы)

**БАЛАШОВА ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-5766-6741; SCOPUS Author ID 57193901582; Resercher ID H-9863-2015; RSCI Author ID 249117; докт. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел.: 8 (846) 374-10-04, 8-927-603-22-98, e-mail: mine22@yandex.ru

**КОНДРАТЕНКО ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7750-9468; докт. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел.: 8 (846) 374-10-04, 8-927-200-55-00, e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru

**ШАДРИНА ИННА ЛЕРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6000-1959; зам. главного врача по детству и родовспоможению ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница № 7», Россия, 443112, Самара, п. Управленческий, ул. Крайняя, 17; ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел.: 8 (846) 975-32-38, 8-927-707-24-74, e-mail: 7gbshadrina@mail.ru

**ПОГОДИНА АЛЕКСАНДРА АНДРЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9954-5729; врач-педиатр ГБУЗ Самарской области «Самарская городская клиничко-диагностическая поликлиника № 14», Россия, 443124, Самара, ул. Ново-Садовая, 200а, тел.: 8 (846) 245-02-04, 8-917-160-81-14, e-mail: erisova63@gmail.com

**Реферат. Введение.** Дефицит железа остается проблемой здравоохранения во всем мире. Помимо негативных эффектов на физическое и моторное развитие детей дефицит железа связывают с развитием многих неинфекционных хронических заболеваний. В качестве одного из механизмов взаимосвязи запасов железа в организме и соматического здоровья может выступать изменение нормальной микробиоты кишечника. **Цель исследования** – анализ актуальной информации о взаимном влиянии дефицита железа и микробиоты кишечника у детей. **Материал и методы.** Проведен поиск литературных источников в базе данных PubMed по ключевым словам: дефицит железа, железодефицитная анемия, микробиота. В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. **Результаты и их обсуждение.** На сегодняшний день только 147 статей соответствовали заданным ключевым словам, 112 из которых – за последние 5 лет. Железо является эссенциальным микроэлементом, часто лимитирующим рост большинства бактерий. В результате бактериями нормальной микрофлоры кишечника сформированы множественные механизмы захвата железа, тогда как организм человека сформировал системы, ограничивающие его доступность для микроорганизмов, такие как липокалин-2, гепсидин и лактоферрин. Являясь важным элементом роста и патогенности бактерий, железо, вероятно, влияет на состав нормальной микрофлоры кишечника. Существует ограниченное число исследований влияния дефицита железа на состав кишечной микрофлоры, большинство из которых проведены на животных моделях. Часто результаты этих исследований противоречивы, тем не менее все они показывают, что дефицит железа приводит к изменениям микрофлоры. Клинические исследования показали связь дефицита железа с низким уровнем бактерий семейства *Lactobacillaceae*, увеличением *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Возможно, изменение микрофлоры носит приспособительный характер: снижение числа зависимых от железа бактерий повышает биодоступность этого микроэлемента для макроорганизма. В то же время, по данным других авторов, значимых отличий микрофлоры кишечника в зависимости от состояния запасов железа в организме нет. Микробиота также влияет на всасывание железа через изменение кислотности содержимого кишечника, что повышает его растворимость и доступность для всасывания. **Выводы.** Необходимо проведение клинических исследований для изучения влияния дефицита железа на качественный состав микрофлоры кишечника у детей разного возраста.

**Ключевые слова:** дефицит железа, железодефицитная анемия, кишечная микробиота, дети.

**Для ссылки:** Влияние концентрации железа в организме на состояние микробиоты кишечника (обзор литературы) / Е.А. Балашова, О.В. Кондратенко, И.Л. Шадрина, А.А. Погодина // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С. 105–112. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).105-112.

## THE EFFECTS OF IRON CONTENT IN THE BODY ON GUT MICROBIOTA (review)

**BALASHOVA ELENA A.**, ORCID ID: 0000-0001-5766-6741; SCOPUS Author ID 57193901582; Researcher ID H-9863-2015; RSCI Author ID 249117; D. Med. Sci., associate professor of the Department of advanced pediatrics of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapayevskaya str., 89, tel.: 8 (846) 374-10-04, 8-927-603-22-98, e-mail: mine22@yandex.ru

**KONDRATENKO OLGA V.**, ORCID ID: 0000-0002-7750-9468; D. Med. Sci., associate professor of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapayevskaya str., 89, tel.: 8(846)374-10-04, 8-927-200-55-00, e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru

**SHADRINA INNA L.**, ORCID ID: 0000-0002-6000-1959; Deputy Chief physician for childhood and maternity care of Samara City Hospital № 7, Russia, 443112, Samara, Upravlencheskiy village, Krajnjaja str., 17; assistant of professor of the Department of advanced pediatrics of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapayevskaya str., 89, tel. 8-927-707-24-74, e-mail: 7gbshadrina@mail.ru

**POGODINA ALEXANDRA A.**, ORCID ID: 0000-0001-9954-5729; pediatrician of Samara City Clinical and Diagnostic Outpatient Clinic № 14, Russia, 443124, Samara, Novo-Sadovaya str., 200a, e-mail: erisova63@gmail.com

**Abstract. Introduction.** Iron deficiency remains a public health problem worldwide. In addition to the negative effects on the physical and motor development of children, iron deficiency is associated with the development of multiple non-infectious chronic diseases. Changes in the normal gut microbiota may be one of the mechanisms linking iron stores in the body and somatic health. **Aim.** The aim of the study was to analyze current information on the mutual influence of iron deficiency and gut microbiota in children. **Material and methods.** A literature search was performed in the PubMed database, using the keywords: iron deficiency, iron deficiency anemia, and microbiota. The analysis included literature reviews, meta-analyses, systematic reviews, and clinical trials. **Results and discussion.** To date, only 147 articles have matched the given keywords, 112 of which were published in the last 5 years. Iron is an essential, often growth-limiting, micronutrient for most bacteria. As a result, bacteria of the normal gut microflora have developed multiple mechanisms for iron uptake, whereas the human body, in turn, has systems that limit its availability to microorganisms, such as lipocalin-2, hepcidin and lactoferrin. As an important element in bacterial growth and pathogenicity, iron likely affects the composition of normal gut microflora. There are a limited number of studies on the effects of iron deficiency on gut microflora composition, most of which have been performed in animal models. The findings of these studies are often contradictory, however, they all show that iron deficiency leads to changes in the microflora. Clinical studies have shown an association between iron deficiency and low levels of Lactobacillaceae bacteria and an increase in Bacteroidetes and Proteobacteria. Probably, the changes of microflora have an adaptive nature: the reduction of iron-dependent bacteria count increases the bioavailability of this trace element for the macroorganism. At the same time, according to the data from other authors, there are no significant differences in the intestinal microflora parameters depending on the state of iron reserves in the body. The microbiota also affects iron absorption by changing the acidity of the intestinal contents, which increases its solubility and availability for absorption. **Conclusion.** Clinical studies are required to investigate the effect of iron deficiency on the qualitative composition of gut microflora in children of different ages.

**Key words:** iron deficiency, iron deficiency anemia, gut microbiota, children.

**For reference:** Balashova EA, Kondratenko OV, Shadrina IL, Pogodina AA. The effects of iron content in the body on gut microbiota: review. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 105-112.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(6).105-112.

**Введение.** Согласно современным представлениям, микробиота является важным фактором здоровья человека, влияющим на развитие таких состояний, как воспалительные заболевания кишечника, атопический дерматит, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, колоректальный рак [1, 2]. Нормальная микробиота кишечника участвует в метаболических процессах организма хозяина, включая пищеварение, в защитных функциях, катаболизме не перевариваемых макроорганизмом пищевых веществ, синтезе аминокислот, созревании местной иммунной системы, обмене желчи и метаболизме лекарственных препаратов [3–8]. Микробиота человека состоит из четырех основных типов бактерий: *Bacteroidetes* (≈16–23%), *Firmicutes* (≈49–76%), *Actinobacteria* (<5%) и *Proteobacteria* (<10%) [9], однако индивидуальный состав микрофлоры зависит от генетических факторов, определяющих иммунную реактивность и метаболизм хозяина, и факторов внешней среды, в том числе пищевого фактора. Хорошо известно влияние таких факторов, как диета, включая естественное и искусственное вскармливание, уровень гигиены, болезни, прием медикаментов, хирургические вмешательства, госпитализации, стресс, занятия спортом, курение, алкоголизм, старение [10, 11], однако вклад каждого фактора в формирование и функционирование нормальной микробиоты не очевиден. Конкурентная борьба микроорганизмов за питательные вещества – сложные углеводы и белки, не всосавшиеся в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), является важным механизмом контроля патологической микрофлоры [12]. Помимо макроэлементов важную роль играют и минералы, такие как железо, которое относится к эссенциальным микроэлементам как для человека, так и для микроорганизмов. Возвращаясь к влиянию микробиоты на состояние здоровья человека, необходимо отметить, что для железодефицитной

анемии описана ассоциация с теми же заболеваниями: воспалительные заболевания кишечника [13], атопический дерматит [14, 15], ожирение [16, 17], метаболический синдром [18], сахарный диабет [19, 20], колоректальный рак [21]. В связи с этим возможным объяснением такой негативной связи может стать опосредованное влияние дефицита железа на микробиоту, а затем – влияние измененной микробиоты на развитие заболеваний.

**Цель исследования** – анализ имеющихся данных о влиянии запасов железа в организме на качественный и количественный состав микробиоты кишечника детей.

**Материал и методы.** Проведен поиск статей в базе данных PubMed по ключевым словам: дефицит железа, железодефицитная анемия, микробиота (*iron deficiency or iron deficiency anemia and gut microbiota*). В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. В данном обзоре не рассматривается вопрос влияния саплементации железа на микробиоту.

**Результаты и их обсуждение.** На сегодняшний день только 147 статей (за последние 5 лет – 112) соответствовали заданным ключевым словам, из которых только 14 являются клиническими исследованиями.

**Механизмы захвата железа микроорганизмами.** Микроорганизмы нормальной микрофлоры кишечника можно условно разделить на два класса: зависимые от железа и не требующие или незначительно требующие железа. К последним относятся лактобактерии, у которых роль железа выполняет марганец, а также *Borrelia burgdorferi* [22]. Независимость от железа объясняет и высокую концентрацию лактобактерий в молоке, которое относится к крайне обедненной железом среде из-за присутствия лактоферрина. Кроме того, некоторые виды стрептококков в условиях дефицита железа

также могут переходить на использование марганца. Бифидобактерии, являющиеся доминантными микроорганизмами у младенцев на естественном вскармливании, могут захватывать железо пермеазой двухвалентных металлов, но не синтезируют сидерофоры, поэтому также не имеют преимуществ в условиях избытка железа [23].

В ЖКТ млекопитающих в зависимости от имеющихся запасов всасывается только 5–20% поступающего с пищей железа, а остальное достигает кишечной микрофлоры, однако в аэробных условиях железо в форме  $Fe_3^+$  является практически не растворимым элементом, требующим специальных механизмов транспорта. Двухвалентное железо является гораздо более растворимой формой железа, однако обнаруживается преимущественно в анаэробных и кислотных условиях, а в присутствии кислорода является высокотоксичным элементом, вызывающим сильный оксидантный стресс, а также в условиях избытка конкурирует с другими металлами, нарушая их нормальную связь с белками и рецепторами [12, 24]. В результате бактерии сформировали множественные механизмы захвата железа, наиболее распространенной и специализированной системой поглощения трехвалентного железа является система Feo-uptake [25]. Помимо этого, с помощью внеклеточной редуктазы бактерии могут окислять двухвалентное железо до трехвалентного. Наличие в пище человека танинов и фенолов, образующих особо прочные соединения с железом, ограничивает его доступность не только для макроорганизма [26, 27], но и для бактерий микрофлоры [12]. Однако бактерии в условиях дефицита железа могут не только поглощать железо, связанное с полифенолами, но и высвобождать его из этого соединения.

Двухвалентное железо поглощается бактериями с помощью сидерофор, гемовое железо – с помощью гемофор [12]. Сидерофоры характеризуются высокой специфичностью и очень высоким сродством к железу, причем к его низкорастворимой форме. Например, константа сродства ферритина к железу  $10^{22}$ , тогда как для энтеробактерина – сидерофора, обнаруживаемого преимущественно у грамотрицательных бактерий – константа сродства  $10^{51}$  [12]. С момента открытия первых сидерофор – микобактерина, феррихрома и копрогена – обнаружено более 500 сидерофор [28].

Бактерии при участии рецепторов внешней поверхности мембран могут хелатировать железо напрямую из ферритина [29].

Мониторинг содержания железа осуществляется различными белками, наиболее распространенным из которых является регулятор захвата трехвалентного железа (*Fur*) [30]. *Fur* поддерживает гомеостаз железа путем регулирования генов, связанных с захватом, выведением и запасанием железа [31]. *E. coli Fur* в присутствии двухвалентного железа подавляет системы захвата железа, включая энтеробактерин, тогда как в условиях дефицита *Fur* регулирует систему «сбережения железа», подавляя синтез не жизненно необходимых ферментов, содержащих железо [32].

Бактерии могут запасать трехвалентное железо в виде доступной растворимой нетоксичной формы в связи с ферритином, аналогичным ферритину эукариот, бактериоферрином и ДНК-связывающим белком голодающих клеток [12]. В условиях избыточного железа, помимо ограничения всасывания железа путем активации регуляторных белков, бактерии могут выделять избыточное железо из клетки [32]. Описано функционирование транспортера оттока железа, механизма экспорта гема [33]. Кроме того, представители семейства *Bifidobacteriaceae* могут связывать избыточное железо окружающей среды на своей поверхности, таким образом снижая образование свободных радикалов. Некоторые виды бактерий сформировали прямые механизмы борьбы с оксидантным стрессом в виде ферментов каталазы, пероксидазы и супероксиддисмутазы. Интересно отметить, что кофактором для многих ферментов этого семейства выступают марганец и цинк. В связи с этим секвестрация этих микроэлементов кальпротектином, секретлируемым иммунными клетками кишечника человека при воспалении, может считаться защитным механизмом, повышающим чувствительность патогенных бактерий к действию свободных радикалов [34].

Организм человека, в свою очередь, сформировал системы, ограничивающие его доступность для микроорганизмов, такие как липокалин-2, который нарушает интернализацию сидерофор в комплексе с железом, гепсидин, который вызывает деградацию ферропортина макрофагов и энтероцитов, и лактоферрин, дополнительно связывающий свободное железо [12, 35, 36]. Ответным механизмом со стороны бактерий является синтез «скрытых» сидерофор, которые не связываются липокалином, таких как сальмохелин и аэробактин [12, 37]. Интересно отметить, что некоторые роды бактерий, например *Campylobacter spp.* и *Pseudomonas spp.*, могут не только синтезировать сидерофоры, но и конкурировать и использовать сидерофоры других бактерий, даже те, к продукции которых сами не способны [38]. К особым видам сидерофор относятся  $\alpha$ -кетокислоты и  $\alpha$ -гидроксикислоты. Они отличаются низкой аффинностью к железу, однако могут становиться источником железа в условиях дефицита.

Таким образом, железо, являясь важным элементом роста и патогенности бактерий, вероятно, влияет на состав нормальной микрофлоры кишечника.

#### **Влияние дефицита железа на состав кишечной микрофлоры.**

**Животные модели.** На сегодняшний день существует ограниченное число исследований влияния дефицита железа на состав кишечной микрофлоры, большинство из которых проведены на животных моделях. Часто результаты этих исследований противоречивы, тем не менее все они показывают, что дефицит железа приводит к изменениям микрофлоры. Например, изменение содержания железа в пище крыс приводит к изменениям микробиоты крыс [39]. Так, в исследовании A. Dostal et al. у крыс, получавших дефицитную по железу диету, к 37-му дню произошло снижение *Bacteroides spp.* ( $\approx 1,5 \log$ ), *Firmicutes* и значительное

снижение *Roseburia spp./E. rectale* ( $\approx 4,7$  log). В то же время дефицит железа способствовал росту представителей порядка *Enterobacteriales* [40]. Резкое снижение разнообразия микрофлоры и избыточный рост представителей порядка *Enterobacteriales* у крыс на фоне обедненной железом диеты обнаружены и в исследовании М. Ellermann et al. [41]. Кроме этого, авторами обнаружено повышение способности микроорганизмов к захвату железа: с использованием инструмента метагеномного анализа PICRUSt выявлено повышенное содержание генов транспортеров *tonB* (K03832), *exbB* (K03561) и *exbD* (K03559), ответственных за захват связанного с сидерофорами железа.

По данным А. Soriano-Lerma et al., обедненная железом диета в течение 40 дней также вызывала изменения микробиоты крыс, особенно в дистальных отделах кишечника, с увеличением распространенности продуцентов короткоцепочечных жирных кислот [42].

Дальнейшие исследования показали, что у генно-модифицированных мышей с измененными генами обмена железа (гены *Hfe* и *Irp2*) также наблюдаются статистически значимые различия состава микрофлоры. Интересно отметить, что в случае с *Hfe*  $-/-$  популяция бактерий изменилась без значимого изменения содержания железа в кале, поэтому авторы исследования делают вывод о значимости такого фактора, как минеральный гомеостаз в эпителиоцитах [1].

Крайне интересными являются исследования, изучающие относительно отдаленные эффекты дефицита железа на состав микрофлоры кишечника. Так, изучение состава микрофлоры восходящей кишки и прямой кишки здоровых поросят и поросят с индуцированным дефицитом железа показало отличия по 15 и 27 видам микроорганизмов соответственно [43]. Группа с дефицитом железа отличалась относительно избытком штаммов *Lactobacillus spp.* в образцах из восходящей кишки и относительно меньшим содержанием представителей родов *Bacteroides* и *Clostridium* в кале. Однако после нормализации диеты по железу различия между группами сохранялись только по двум видам: в образцах восходящей кишки наблюдалось относительно высокое содержание *Bifidobacterium spp.* и относительно низкое – *Prevotella spp.* В связи с этим авторы делают вывод о нормализации состава микробиоты кишечника после восполнения дефицита железа. Экспериментальное исследование D.I. Pereira et al. [44] также обнаружило изменение микробиоты крыс на фоне обедненной железом диеты [статистически значимое снижение количества бактерий родов *Prevotella* ( $p = 0,04$ ), *Ruminococcus* ( $p = 0,03$ ) и *Xylanibacter* ( $p = 0,01$ )], однако последующая саплементация железа не показала восстановления состава кишечной флоры в сравнении с крысами, изначально получавшими диету с достаточным содержанием железа. Авторы объясняют полученные результаты критическим периодом становления микрофлоры: перевод на диету с пониженным содержанием железа произведен сразу после перевода крыс на твердую пищу,

что соответствует периоду активного формирования микрофлоры. Перенос этих данных на детскую популяцию еще раз подчеркивает значимость профилактики железодефицитной анемии (ЖДА), так как дети раннего возраста являются группой риска по развитию дефицита железа [45], и именно в первые два года жизни завершается формирование микробиома кишечника [46].

**Клинические исследования.** Некоторые исследования микробиоты людей, несмотря на их ограничения, также показали различия в зависимости от содержания железа.

У беременных повышенный уровень в отношении представителей порядка *Enterobacteriales* и пониженный в отношении *Bifidobacteriaceae* коррелировали с высоким уровнем сывороточного ферритина и процента насыщения трансферрина [47]. В другом исследовании для женщин с ЖДА характерен более низкий уровень бактерий семейства *Lactobacillaceae*, несмотря на схожее потребление железа с пищей [48]. Интересно отметить, что последние исследования обнаруживают влияние ЖДА на микробиоту не только кишечника, но и ротовой полости [49, 50].

Результаты пилотного исследования А. Muleviciene et al. показали различия микробиоты при ЖДА у детей [51]. Всего в исследование включено 10 детей 6–32 мес с впервые выявленной ЖДА и 10 здоровых детей. В группе ЖДА обнаружено увеличение *Bacteroidetes* (18,8% против 9,4% у здоровых) и *Proteobacteria* (5,2% против 3,9% у здоровых) и снижение *Actinobacteria* (19,3% против 27,5% у здоровых) и *Verrucomicrobia* (0,7% против 3,0% у здоровых). Микробиота пациентов с ЖДА значительно обеднена представителями *Coriobacteriaceae* и обогащена *Veillonellaceae* и *Enterobacteriales*. *Clostridium neonatale* обнаружена только у детей с ЖДА. Крайне интересная теория выдвинута в исследовании А. Soriano-Lerma et al., согласно которой изменения микрофлоры носят приспособительный характер: снижение числа зависимых от железа бактерий повышает биодоступность этого микроэлемента для макроорганизма [42].

С другой стороны, исследование S. McClorry et al. [52], в которое были включены здоровые доношенные младенцы 12 мес (в анализ микробиома вошло 36 мальчиков и 32 девочки) не показало значимых отличий. РСоА-анализ результатов 16S-РНК секвенирования не обнаружил отчетливой кластеризации, однако выявлено снижение продуцентов бутирата в группе ЖДА. Отсутствие различий авторы исследования объясняют гетерогенностью этиологической структуры ЖДА. С одной стороны, причина возникновения дефицита железа потенциально может влиять на результаты. Например, ЖДА вследствие оккультной желудочно-кишечной кровопотери может приводить к повышению биодоступного для бактерий железа из эритроцитов хозяина, чего не будет наблюдаться при ЖДА вследствие диеты, бедной железом. Такие отличия, несомненно, должны разннонаправленно влиять на качественный состав микробиоты кишечника. С другой стороны, учитывая особенности выбранной популяции (здоровые дети

в возрасте 12 мес) в данном исследовании такие различия маловероятны, так как маловероятно, что причиной ЖДА будет что-либо кроме пищевого дефицита железа. Исследование A. Dostal et al., изучавшее влияние supplementation железа на микробиоту 6–11-летних детей ( $n=73$ ) в Южной Африке, также не показало отличий состава кишечной микробиоты в зависимости от изначального состояния запасов железа [53].

В целом необходимо отметить, что результаты клинических исследований влияния дефицита железа на состав микробиоты крайне противоречивы [54], что в некоторой степени можно объяснить различиями в объекте и методах исследования.

Необходимо отметить, что связь запасов железа и микробиоты не является односторонней – не только содержание железа влияет на состав микробиоты, но и микробиота влияет на всасывание железа [55, 56]. Предполагаемым механизмом влияния является продукция лактата или короткоцепочечных жирных кислот, которые, изменяя кислотность содержимого кишечника, повышают растворимость железа и его доступность для всасывания [12, 57], а также продукция пара-гидроксифенилмолочной кислоты, которая восстанавливает трехвалентное железо до двухвалентного [58].

Таким образом, несомненным является факт влияния дефицита железа на микрофлору, особенно в период ее становления, однако данные исследований противоречивы, требуется проведение клинических исследований для решения этих противоречий.

**Прозрачность исследования.** Исследование выполнено при поддержке Губернского гранта в области науки и техники за второе полугодие 2021 г. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Genetic modification of iron metabolism in mice affects the gut microbiota / K. Buhnik-Rosenblau, S. Moshe-Belizowski, Y. Danin-Poleg, E.G. Meyron-Holtz // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 25 (5). – P. 883–892.
2. *Fernández Real, J.M.* Iron influences on the Gut-Brain axis and development of type 2 diabetes / J.M. Fernández Real, J.M. Moreno-Navarrete, M. Manco // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2019. – Vol. 59 (3). – P. 443–449.
3. *Hooper, L.V.* Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota / L.V. Hooper, A.J. Macpherson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10 (3). – P. 159–169.
4. Gut microbiota elicits a protective immune response against malaria transmission / B. Yilmaz, S. Portugal, T.M. Tran [et al.] // *Cell*. – 2014. – Vol. 159 (6). – P. 1277–1289.
5. D-lactic Acidosis: Successful Suppression of D-lactate-Producing *Lactobacillus* by Probiotics / B. Yilmaz, S. Schibli, A.J. Macpherson, C. Sokollik // *Pediatrics*. – 2018. – Vol. 3. – P. e20180337.

6. Antibodies Set Boundaries Limiting Microbial Metabolite Penetration and the Resultant Mammalian Host Response / Y. Uchimura, T. Fuhrer, H. Li [et al.] // *Immunity*. – 2018. – Vol. 49 (3). – P. 545–559.
7. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease / E. Holmes, J.V. Li, T. Athanasiou [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2011. – Vol. 19 (7). – P. 349–359.
8. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism / M. Nieuwdorp, P.W. Gilljamse, N. Pai, L.M. Kaplan // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 146 (6). – P. 1525–1533.
9. Gut microbiota and iron: The Crucial actors in health and disease / B. Yilmaz, H. Li // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2018. – Vol. 11 (4). – P. 98.
10. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions / E. Org, B.W. Parks, J.W. Joo [et al.] // *Genome Res.* – 2015. – Vol. 25 (10). – P. 1558–1569.
11. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota / D. Rothschild, O. Weissbrod, E. Barkan [et al.] // *Nature*. – 2018. – Vol. 555 (7695) – P. 210–215.
12. Nutritional iron turned inside out: intestinal stress from a gut microbial perspective / G.A. Kortman, M. Raffatellu, D.W. Swinkels, H. Tjalsma // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2014. – Vol. 38 (6). – P. 1202–1234.
13. Patients developing inflammatory bowel disease have iron deficiency and lower plasma ferritin years before diagnosis: a nested case-control study / L. Widbom, K. Ekblom, P. Karling, J. Hultdin // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 32 (9). – P. 1147–1153.
14. The prevalence and characteristics of cow's milk protein allergy in infants and young children with iron deficiency anemia / F.P. Lai, Y.J. Yang // *Pediatr Neonatol.* – 2018. – Vol. 59 (1). – P. 48–52.
15. *Drury, K.E.* Association between atopic disease and anemia in US children / K.E. Drury, M. Schaeffer, J.I. Silverberg // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170 (1). – P. 29–34.
16. Impact of maternal, antenatal and birth-associated factors on iron stores at birth: data from a prospective maternal-infant birth cohort / E.K. McCarthy, L.C. Kenny, J.O.B. Hourihane [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 71 (6). – P. 782–787.
17. Prenatal metal concentrations and childhood cardio-metabolic risk using bayesian kernel machine regression to assess mixture and interaction effects / A. Kupscio, M.A. Kioumourtzoglou, A.C. Just [et al.] // *Epidemiology*. – 2019. – Vol. 30 (2). – P. 263–273.
18. Iron metabolism in obesity and metabolic syndrome / Á. González-Domínguez, F.M. Visiedo-García, J. Domínguez-Riscart [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21 (15). – P. 5529.
19. The role of Iron in type 1 Diabetes etiology: A systematic review of new evidence on a long-standing mystery / K.L. Søgaard, C. Ellervik, J. Svensson, S.U. Thorsen // *Rev. Diabet Stud.* – 2017. – Vol. 14 (2-3). – P. 269–278.
20. *Miranda, M.A.* Ironing out the details: Untangling dietary iron and genetic background in diabetes / M.A. Miranda, H.A. Lawson // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10 (10). – P. 1437.
21. Iron deficiency in colorectal cancer patients: a cohort study on prevalence and associations / M. Ploug, R. Kroijer, N. Qvist [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2020. – Vol. 23 (4). – P. 853–859.
22. *Weinberg, E.D.* The Lactobacillus anomaly: total iron abstinence / E.D. Weinberg // *Perspect. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 40 (4). – P. 578–583.
23. *Bezkorovainy, A.* Ferrous iron uptake by Bifidobacterium breve / A. Bezkorovainy, L. Solberg // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1989. – Vol. 20 (3). – P. 251–267.
24. *Barwinska-Sendra, A.* The role of intermetal competition and Mis-Metalation in metal toxicity / A. Barwinska-Sendra,

- K.J. Waldron // *Adv. Microb. Physiol.* – 2017. – Vol. 70. – P. 315–379.
25. Lau, C.K. Bacterial ferrous iron transport: the Feo system / C.K. Lau, K.D. Krewulak, H.J. Vogel // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2016. – Vol. 40 (2). – P. 273–298.
  26. Нюансы диагностики и лечения железодефицитной анемии / С.И. Сарсания, А.Л.Тихомиров, Е.В. Ночевкин, К.С. Тускаев // *Трудный пациент.* – 2012. – № 10 (2-3). – С. 23–33.
  27. Стенникова, О.В. Профилактика дефицитных по витаминам и минеральным веществам состояний у детей / О.В. Стенникова, Л.В. Левчук, Н.Е. Санникова // *Вопросы современной педиатрии.* – 2012. – Т. 11, № 11. – С. 56–60.
  28. Hider, R.C. Chemistry and biology of siderophores / R.C. Hider, X. Kong // *Nat. Prod. Rep.* – 2010. – Vol. 27 (5). – P. 637–657.
  29. Krewulak, K.D. Structural biology of bacterial iron uptake / K.D. Krewulak, H.J. Vogel // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1778 (9). – P. 1781–1804.
  30. Fleischhacker, A.S. Iron-containing transcription factors and their roles as sensors / A.S. Fleischhacker, P.J. Kiley // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2011. – Vol. 15 (2). – P. 335–341.
  31. Helmann, J.D. Specificity of metal sensing: iron and manganese homeostasis in *Bacillus subtilis* / J.D. Helmann // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289 (41). – P. 28112–28120.
  32. Pi, H. Ferrous iron efflux systems in bacteria / H. Pi, J.D. Helmann // *Metallomics.* – 2017. – Vol. 9 (7). – P. 840–851.
  33. Bibb, L.A. The ABC transporter HrtAB Confers resistance to hemin toxicity and is regulated in a hemin-Dependent manner by the ChrAS two-component system in *Corynebacterium diphtheria* / L.A. Bibb, M.P. Schmitt // *Journal of Bacteriology.* – 2010. – Vol. 192 (18). – P. 4606–4617.
  34. Inhibition of bacterial superoxide defense: a new front in the struggle between host and pathogen / S. Damo, W.J. Chazin, E.P. Skaar, T.E. Kehl-Fie // *Virulence.* – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 325–328.
  35. Rishi, G. HcpA: regulation of the master iron regulator / G. Rishi, D.F. Wallace, V.N. Subramaniam // *Biosci Rep.* – 2015. – Vol. 35 (3). – P. e00192.
  36. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis / L. Rosa, A. Cutone, M.S. Lepanto [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18 (9). – P. 1985.
  37. Микробные сидерофоры: строение, свойства и функции / И.В. Леонов, А.Ю. Миронов, И.В. Ананьина [и др.] // *Астраханский медицинский журнал.* – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 24–37.
  38. FoxB of *Pseudomonas aeruginosa* functions in the utilization of the xenosiderophores ferrichrome, ferrioxamine B, and schizokinen: evidence for transport redundancy at the inner membrane / P.O. Cuív, D. Keogh, P. Clarke, M. O'Connell // *J. Bacteriol.* – 2007. – Vol. 189 (1). – P. 284–287.
  39. Gastrointestinal effects of single and repeated doses of ferrous sulphate in rats / G. Benoni, L. Cuzzolin, D. Zambri [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 1993. – Vol. 27 (1). – P. 73–80.
  40. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats / A. Dostal, C. Chassard, F.M. Hilty [et al.] // *J. Nutr.* – 2012. – Vol. 142 (2). – P. 271–277.
  41. Dietary iron variably modulates assembly of the intestinal microbiota in colitis-resistant and colitis-susceptible mice / M. Ellermann, R.Z. Gharaibeh, N. Maharshak [et al.] // *Gut. Microbes.* – 2020. – Vol. 11 (1). – P. 32–50.
  42. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia / A. Soriano-Lerma, M. García-Burgos, M.J.M. Alférez [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2021. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-021-02645-6>. DOI: 10.1007/s00394-021-02645-6.
  43. Early-Life Iron Deficiency and Subsequent Repletion Alters Development of the Colonic Microbiota in the Pig / L.C. Knight, M. Wang, S.M. Donovan, R.N. Dilger // *Front Nutr.* – 2019. – Vol. 6. – P. 120.
  44. Dietary iron depletion at weaning imprints low microbiome diversity and this is not recovered with oral Nano Fe(III) / D.I. Pereira, M.F. Aslam, D.M. Frazer [et al.] // *Microbiologyopen.* – 2015. – Vol. 4 (1). – P. 12–27.
  45. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 83 p.
  46. A microbial perspective of human developmental biology / M.R. Charbonneau, L.V. Blanton, D.B. DiGiulio [et al.] // *Nature.* – 2016. – Vol. 535 (7610). – P. 48–55.
  47. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women / A. Santacruz, M.C. Collado, L. García-Valdés [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 104 (1). – P. 83–92.
  48. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India / R. Balamurugan, R.R. Mary, S. Chittaranjan [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 104 (7). – P. 931–934.
  49. Comparative analysis of the oral microbiota between iron-deficiency anaemia (IDA) patients and healthy individuals by high-throughput sequencing / R. Xi, R. Wang, Y. Wang [et al.] // *BMC Oral. Health.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 255.
  50. Salivary Microbiome Variation in Early Childhood Caries of Children 3-6 Years of Age and Its Association With Iron Deficiency Anemia and Extrinsic Black Stain / R. Han, J. Yue, H. Lin [et al.] // *Front Cell Infect. Microbiol.* – 2021. – Vol. – P. 11:628327.
  51. Iron deficiency anemia-related gut microbiota dysbiosis in infants and young children: A pilot study / A. Muleviciene, F. D'Amico, S. Turrone [et al.] // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* – 2018. – Vol. 65 (4). – P. 551–564.
  52. Anemia in infancy is associated with alterations in systemic metabolism and microbial structure and function in a sex-specific manner: an observational study / S. McClorry, N. Zavaleta, A. Llanos [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 108 (6). – P. 1238–1248.
  53. 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 / A. Dostal, J. Baumgartner, N. Riesen [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2014. – Vol. 112 (4). – P. 547–556.
  54. *Seyoum*, Y. Iron homeostasis in host and gut bacteria - a complex interrelationship / Y. Seyoum, K. Baye, C. Humblot // *Gut. Microbes.* – 2021. – Vol. 13 (1). – P. 1–19.
  55. Dietary inulin affects the expression of intestinal enterocyte iron transporters, receptors and storage protein and alters the microbiota in the pig intestine / E. Tako, R.P. Glahn, R.M. Welch [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2008. – Vol. 99 (3). – P. 472–480.
  56. Iron Supplementation influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency-A Literature-Based Review / I.G. Rusu, R. Suharoschi, D.C. Vodnar [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12 (7). – P. 1993.
  57. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotic Species on Iron Absorption and Iron Status / S.C. Vonderheid, L. Tussing-Humphreys, C. Park [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11 (12). – P. 2938.
  58. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption / A. González, N. Gálvez, J. Martín [et al.] // *Food Chem.* – 2017. – Vol. 228. – P. 374–380.

## REFERENCES

- Buhnik-Rosenblau K, Moshe-Belizowski S, Danin-Poleg Y, Meyron-Holtz EG. Genetic modification of iron metabolism in mice affects the gut microbiota. *Biometals*. 2012; 25 (5): 883-892. DOI: 10.1007/s10534-012-9555-5.
- Fernández Real JM, Moreno-Navarrete JM, Manco M. Iron influences on the Gut-Brain axis and development of type 2 diabetes. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59 (3): 443-449. DOI: 10.1080/10408398.2017.1376616.
- Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10 (3): 159-169. DOI: 10.1038/nri2710.
- Yilmaz B, Portugal S, Tran TM, Gozzelino R, Ramos S, Gomes J, Regalado A, Cowan PJ, d'Apice AJ, Chong AS, Doumbo OK, Traore B, Crompton PD, Silveira H, Soares MP. Gut microbiota elicits a protective immune response against malaria transmission. *Cell*. 2014; 159 (6): 1277-1289. DOI: 10.1016/j.cell.2014.10.053.
- Yilmaz B, Schibli S, Macpherson AJ, Sokollik C. D-lactic Acidosis: Successful Suppression of D-lactate-Producing *Lactobacillus* by Probiotics. *Pediatrics*. 2018; 142 (3): e20180337. DOI: 10.1542/peds.2018-0337.
- Uchimura Y, Fuhrer T, Li H, Lawson MA, Zimmermann M, Yilmaz B, Zindel J, Ronchi F, Sorribas M, Hapfelmeier S, Ganai-Vonarburg SC, Gomez de Agüero M, McCoy KD, Sauer U, Macpherson AJ. Antibodies Set Boundaries Limiting Microbial Metabolite Penetration and the Resultant Mammalian Host Response. *Immunity*. 2018; 49 (3): 545-559.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.08.004.
- Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafian H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol*. 2011; 19 (7): 349-359. DOI: 10.1016/j.tim.2011.05.006.
- Nieuwdorp M, Gillijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology*. 2014; 146 (6): 1525-1533. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.008.
- Yilmaz B, Li H. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11 (4): 98. DOI: 10.3390/ph11040098.
- Org E, Parks BW, Joo JW, Emert B, Schwartzman W, Kang EY, Mehrabian M, Pan C, Knight R, Gunsalus R, Drake TA, Eskin E, Lusa AJ. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Res*. 2015; 25 (10): 1558-1569. DOI: 10.1101/gr.194118.115.
- Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, Costea PI, Godneva A, Kalka IN, Bar N, Shilo S, Lador D, Vila AV, Zmora N, Pevsner-Fischer M, Israeli D, Kosower N, Malka G, Wolf BC, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, Weinberger A, Halpern Z, Carmi S, Fu J, Wijmenga C, Zhernakova A, Elinav E, Segal E. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018; 555 (7695): 210-215. DOI: 10.1038/nature25973.
- Kortman GA, Raffatellu M, Swinkels DW, Tjalsma H. Nutritional iron turned inside out: intestinal stress from a gut microbial perspective. *FEMS Microbiol Rev*. 2014; 38 (6): 1202-1234. DOI: 10.1111/1574-6976.12086.
- Widbom L, Ekblom K, Karling P, Hultdin J. Patients developing inflammatory bowel disease have iron deficiency and lower plasma ferritin years before diagnosis: a nested case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 32 (9): 1147-1153. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001816.
- Lai FP, Yang YJ. The prevalence and characteristics of cow's milk protein allergy in infants and young children with iron deficiency anemia. *Pediatr Neonatol*. 2018; 59 (1): 48-52. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.01.004.
- Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. *JAMA Pediatr*. 2016; 170 (1): 29-34. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.3065.
- McCarthy EK, Kenny LC, Hourihane JOB, Irvine AD, Murray DM, Kiely ME. Impact of maternal, antenatal and birth-associated factors on iron stores at birth: data from a prospective maternal-infant birth cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2017; 71 (6): 782-787. DOI: 10.1038/ejcn.2016.255.
- Kupsco A, Kioumourtoglou MA, Just AC, Amarasiriwardena C, Estrada-Gutierrez G, Cantoral A, Sanders AP, Braun JM, Svensson K, Brennan KJM, Oken E, Wright RO, Baccarelli AA, Téllez-Rojo MM. Prenatal Metal Concentrations and Childhood Cardiometabolic Risk Using Bayesian Kernel Machine Regression to Assess Mixture and Interaction Effects. *Epidemiology*. 2019; 30 (2): 263-273. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000962.
- González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (15): 5529. DOI: 10.3390/ijms21155529.
- Søgaard KL, Ellervik C, Svensson J, Thorsen SU. The Role of Iron in Type 1 Diabetes Etiology: A Systematic Review of New Evidence on a Long-Standing Mystery. *Rev Diabet Stud*. 2017; 14 (2-3): 269-278. DOI: 10.1900/RDS.2017.14.269.
- Miranda MA, Lawson HA. Ironing out the Details: Untangling Dietary Iron and Genetic Background in Diabetes. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1437. DOI: 10.3390/nu10101437.
- Ploug M, Kroijer R, Qvist N, Lindahl CH, Knudsen T. Iron deficiency in colorectal cancer patients: a cohort study on prevalence and associations. *Colorectal Dis*. 2020 Nov 30. DOI: 10.1111/codi.15467. Naoum FA. Iron deficiency in cancer patients. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016; 38 (4): 325-330. DOI: 10.1016/j.bjhh.2016.05.009.
- Weinberg ED. The *Lactobacillus* anomaly: total iron abstinence. *Perspect Biol Med*. 1997; 40 (4): 578-583. DOI: 10.1353/pbm.1997.0072.
- Bezkorovainy A, Solberg L. Ferrous iron uptake by *Bifidobacterium breve*. *Biol Trace Elem Res*. 1989; 20 (3): 251-267. DOI: 10.1007/BF02917440.
- Barwinska-Sendra A, Waldron KJ. The Role of Intermetal Competition and Mis-Metalation in Metal Toxicity. *Adv Microb Physiol*. 2017; 70: 315-379. DOI: 10.1016/bs.ampbs.2017.01.003
- Lau CK, Krewulak KD, Vogel HJ. Bacterial ferrous iron transport: the Feo system. *FEMS Microbiol Rev*. 2016; 40 (2): 273-298. DOI: 10.1093/femsre/fuv049.
- Sarsaniya SI, Tihomirov AL, Nochevkin EV, Tuskaev KS. Njuansy diagnostiki i lechenija zhelezodeficitnoj anemii [Nuances of diagnosis and treatment of siderotic anemia]. *Trudnyj pacient [Difficult Patient]*. 2012; 10 (2-3): 23-33.
- Stennikova OV, Levchuk LV, Sannikova NE. Profilaktika deficitnyh po vitaminam i mineral'nym veshhestvam sostojanij u detej [Prophylaxis of vitamin and mineral deficits in children]. *Voprosy sovremennoj pediatrii [Current Pediatrics]*. 2012; 11 (1): 56-60.
- Hider RC, Kong X. Chemistry and biology of siderophores. *Nat Prod Rep*. 2010; 27 (5): 637-657. DOI: 10.1039/b906679a.
- Krewulak KD, Vogel HJ. Structural biology of bacterial iron uptake. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1778 (9): 1781-804. DOI: 10.1016/j.bbamem.2007.07.026.
- Fleischhacker AS, Kiley PJ. Iron-containing transcription factors and their roles as sensors. *Curr Opin Chem Biol*. 2011; 15 (2): 335-341. DOI: 10.1016/j.cbpa.2011.01.006.
- Helmann JD. Specificity of metal sensing: iron and manganese homeostasis in *Bacillus subtilis*. *J Biol*

- Chem. 2014; 289 (41): 28112-28120. DOI: 10.1074/jbc.R114.587071
32. Pi H, Helmann JD. Ferrous iron efflux systems in bacteria. *Metallomics*. 2017; 9 (7): 840-851. DOI: 10.1039/c7mt00112f
  33. Lori A Bibb, Michael P Schmitt. The ABC Transporter HrtAB Confers Resistance to Hemin Toxicity and Is Regulated in a Hemin-Dependent Manner by the ChrAS Two-Component System in *Corynebacterium diphtheria*. *Journal of Bacteriology*. 2010; 192 (18): 4606-4617. DOI: 10.1128/JB.00525-10
  34. Damo S, Chazin WJ, Skaar EP, Kehl-Fie TE. Inhibition of bacterial superoxide defense: a new front in the struggle between host and pathogen. *Virulence*. 2012; 3 (3): 325-328. DOI: 10.4161/viru.19635.
  35. Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Hcpidin: regulation of the master iron regulator. *Biosci Rep*. 2015; 35 (3): e00192. DOI: 10.1042/BSR20150014.
  36. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (9): 1985. DOI: 10.3390/ijms18091985.
  37. Leonov VV, Mironov AYu, Anan'ina IV, Rubalskaya EE, Sentyurova LG. Mikrobnye siderofory: stroenie, svojstva i funkcii [Siderophores of microbes: structure, properties and functions]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal [Astrakhan medical journal]*. 2016; 11 (4): 24-37.
  38. Cuív PO, Keogh D, Clarke P, O'Connell M. FoxB of *Pseudomonas aeruginosa* functions in the utilization of the xenosiderophores ferrichrome, ferrioxamine B, and schizokinen: evidence for transport redundancy at the inner membrane. *J Bacteriol*. 2007; 189 (1): 284-287. DOI: 10.1128/JB.01142-06.
  39. Benoni G, Cuzzolin L, Zambri D, Donini M, Del Soldato P, Caramazza I. Gastrointestinal effects of single and repeated doses of ferrous sulphate in rats. *Pharmacol Res*. 1993; 27 (1): 73-80. DOI: 10.1006/phrs.1993.1007.
  40. Dostal A, Chassard C, Hilty FM, Zimmermann MB, Jaeggi T, Rossi S, Lacroix C. 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 (2): 271-277. DOI: 10.3945/jn.111.148643
  41. Ellermann M, Gharaibeh RZ, Maharshak N, et al. Dietary iron variably modulates assembly of the intestinal microbiota in colitis-resistant and colitis-susceptible mice. *Gut Microbes*. 2020; 11 (1): 32-50. DOI: 10.1080/19490976.2019.1599794
  42. Soriano-Lerma A, García-Burgos M, Alférez MJM, et al. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia [published online ahead of print, 2021 Aug 12]. *Eur J Nutr*. 2021. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-021-02645-6> DOI: 10.1007/s00394-021-02645-6
  43. Knight LC, Wang M, Donovan SM, Dilger RN. Early-Life Iron Deficiency and Subsequent Repletion Alters Development of the Colonic Microbiota in the Pig. *Front Nutr*. 2019; 6: 120. DOI: 10.3389/fnut.2019.00120
  44. Pereira DI, Aslam MF, Frazer DM, 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
  45. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2017; 83 p.
  46. Charbonneau MR, Blanton LV, DiGiulio DB, et al. A microbial perspective of human developmental biology. *Nature*. 2016; 535 (7610): 48-55. DOI: 10.1038/nature18845
  47. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, Segura MT, Martín-Lagos JA, Anjos T, Martí-Romero M, Lopez RM, Florido J, Campoy C, Sanz Y. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr*. 2010; 104 (1): 83-92. DOI: 10.1017/S0007114510000176.
  48. Balamurugan R, Mary RR, Chittaranjan S, Jancy H, Shobana Devi R, Ramakrishna BS. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India. *Br J Nutr*. 2010; 104 (7): 931-934. DOI: 10.1017/S0007114510001637.
  49. 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 (1): 255. DOI: 10.1186/s12903-019-0947-6;
  50. Han R, Yue J, Lin H, et al. Salivary Microbiome Variation in Early Childhood Caries of Children 3-6 Years of Age and Its Association With Iron Deficiency Anemia and Extrinsic Black Stain. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 628327. DOI: 10.3389/fcimb.2021.628327
  51. Muleviciene A, D'Amico F, Turrone S, Candela M, Jankauskiene A. Iron deficiency anemia-related gut microbiota dysbiosis in infants and young children: A pilot study. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2018; 65 (4): 551-564. DOI: 10.1556/030.65.2018.045.
  52. McClorry S, Zavaleta N, Llanos A, Casapia M, Lönnerdal B, Slupsky CM. Anemia in infancy is associated with alterations in systemic metabolism and microbial structure and function in a sex-specific manner: an observational study. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108 (6): 1238-1248. DOI: 10.1093/ajcn/nqy249
  53. 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. *Br J Nutr*. 2014; 112 (4): 547-556. DOI: 10.1017/S0007114514001160
  54. Seyoum Y, Baye K, Humblot C. Iron homeostasis in host and gut bacteria - a complex interrelationship. *Gut Microbes*. 2021; 13 (1): 1-19. DOI: 10.1080/19490976.2021.1874855
  55. Tako E, Glahn RP, Welch RM, Lei X, Yasuda K, Miller DD. Dietary inulin affects the expression of intestinal enterocyte iron transporters, receptors and storage protein and alters the microbiota in the pig intestine. *Br J Nutr*. 2008; 99 (3): 472-80. DOI: 10.1017/S0007114507825128.
  56. Rusu IG, Suharoschi R, Vodnar DC, Pop CR, Socaci SA, Mureşan CI, Pop OL. 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.
  57. Vonderheid SC, Tussing-Humphreys L, Park C, Pauls H, OjiNjideka Hemphill N, LaBomascus B, McLeod A, Koenig MD. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotic Species on Iron Absorption and Iron Status. *Nutrients*. 2019; 11 (12): 2938. DOI: 10.3390/nu11122938.
  58. González A, Gálvez N, Martín J, Reyes F, Pérez-Victoria I, Dominguez-Vera JM. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chem*. 2017; 228: 374-380. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008