

А.Э. Бакирова, А.С. Парцерняк, В.Н. Цыган
**ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ МИКРОБИОМА ТОЛСТОЙ КИШКИ
 В ПАТОГЕНЕЗЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ
 У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА**
 ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
 Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Цель. Анализ связи дисбиоза толстой кишки и железодефицитной анемии у 120 женщин в возрасте от 18 до 49 лет.

Материал и методы. Для оценки дисбиоза толстой кишки применялась тест-система «КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)» в сочетании с полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени. Участницы исследования были с легкой степенью железодефицитной анемии, подтвержденной уровнем гемоглобина в диапазоне от 110 до 119 г/л, сывороточными показателями железа ниже 10 г/л и уровнем ферритина менее 30 мкг/л. Средний возраст женщин 34 года с индексом массы тела – 23,11±3,47 кг, у 58 (48,3%) из них в анамнезе были роды. Более половины женщин, участвовавших в исследовании (54,17%), ранее принимали препараты железа.

Результаты. Выявлено значительное изменение микробиоты у 88,9% обследованных, которое проявлялось в клинически значительном снижении комменсальных микроорганизмов *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, а также в значительном увеличении титров *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Citrobacter spp.*, и *Enterobacter spp.* Помимо этого на фоне легкой степени дефицита железа наблюдается рост коэффициента анаэробного дисбаланса, характерного для воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунных состояний.

Заключение. Выявленные изменения подтверждают данные исследований о влиянии дисбиоза толстой кишки на патогенез железодефицитной анемии.

Ключевые слова: дисбиоз, железодефицитная анемия, женщины репродуктивного возраста, микробиота, микробиом толстой кишки.

A.E. Bakirova, A.C. Partsernyak, V.N. Tsygan
**EVALUATION OF THE ROLE OF THE COLONIC MICROBIOME
 IN THE PATHOGENESIS OF IRON DEFICIENCY ANAEMIA
 IN YOUNG AND MIDDLE-AGED WOMEN**

Objective. To analyze the relationship between colonic dysbiosis and iron deficiency anemia in 120 women aged 18 to 49 years old.

Material and methods. The following materials and methods were used: colonoflor-16 method combined with real-time polymerase chain reaction (PCR) was used to assess colonic dysbiosis. Study participants suffered from mild iron deficiency anemia, as demonstrated by hemoglobin levels between 110 and 119 g/L, serum iron levels below 10 g/L, and ferritin levels below 30 µg/L. The mean age of the participants was 34 years old and BMI was 23.11±3.47 kg. 58 women (48.3%) had a history of childbirth. More than half of the women in the study (54.17%) had previously taken iron preparations.

Results. A significant change in the microbiota of the examined patients was revealed - 88.9%, which was characterised by a clinically significant decrease in the commensal microorganisms *Lactobacillus spp.* and *Bifidobacterium spp.* and a significant increase in the titres of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Citrobacter spp.* and *Enterobacter spp.* In addition, there was an increase in the coefficient of anaerobic imbalance characteristic of inflammatory bowel diseases and autoimmune conditions against the background of mild iron deficiency. The detected disturbances in the total number of microbial cells of the large intestine were accompanied by an increase in the coefficient of anaerobic imbalance.

Conclusion. The observed changes confirm the research data on the influence of large intestinal dysbiosis on the pathogenesis of iron deficiency anemia.

Key words: dysbiosis, iron deficiency anemia, women of reproductive age, microbiota, microbiome of the large intestine.

В Российской Федерации по данным 2022 года с диагнозом анемия зарегистрировано более 1,5 млн. чел., из них у 485,9 тыс. данное состояние диагностировано впервые. Кроме того, в 2022 г. железодефицитная анемия (ЖДА) диагностирована у 34,6% рожениц, при этом с осложнением течения родов в 248,9 случаях (на 1000 родов) [1]. Актуальность коррекции железодефицитных состояний возросла после пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, в связи с участием механизмов метаболизма железа в патогенезе развития заболевания и, как следствие, развития дефицита железа.

В настоящее время в ряде работ указывается взаимосвязь микробиома кишечника и ЖДА, в частности, из-за обнаруженной в ходе исследований участия микробиома в обмене

железа в организме человека. [2,3]. Известно, что определенные микробные метаболиты ухудшают всасывание железа в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, в то время как другие способствуют всасыванию железа [4,5].

По данным проведенных исследований было обнаружено, что в толстой кишке пациентов, страдающих ЖДА, наблюдается дисбиоз с изменениями в составе представителей родов микроорганизмов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты [6,7], с истощением типа *Proteobacteria* [8] и потерей членов семейства *Ruminococcaceae*, порядка *Clostridiales*, класса *Clostridia* и рода *Faecalibacterium* [9]. Исследования на лабораторных животных при хронической ЖДА также выявили наличие дисбиоза в толстой кишке [10-12].

В настоящей статье представлены результаты исследования дисбиоза толстой кишки как одного из возможных звеньев патогенеза ЖДА у женщин молодого и среднего возраста.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в период с 2023 по 2024 гг. Для формирования группы участниц были определены критерии включения и исключения.

Критерии включения: женский пол, возраст от 18 до 49 лет, легкая степень железодефицитной анемии (содержание гемоглобина в диапазоне 110-119 г/л), уровень сывороточного железа ниже 10 г/л и ферритин менее 30 мкг/л.

Критерии исключения: отказ пациенток от участия в исследовании, наличие беременности, идентификация COVID-19 на этапе скрининга, повышенный уровень С-реактивного белка, указывающий на хроническое воспаление, онкологическое заболевание, прием препаратов железа за 14 дней до участия в исследовании, а также не соответствие критериям включения.

Все участницы исследования дали добровольное информированное согласие на его проведение. Клиническое исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, которая содержит «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», а также в соответствии с правилами клинической практики, установленной Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Всем испытуемым был проведен общеклинический анализ крови с оценкой содержания эритроцитов, уровня гемоглобина, общего числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, а также биохимический анализ крови, включающий определение уровня сывороточного железа, ферритина и С-реактивного белка.

Материалом для исследования служила периферическая кровь. Для обследования у пациенток производился забор венозной крови в объеме 14 мл.

Средний возраст участниц исследования составил 34 года, индекс массы тела равен 23,11 с отклонением в 3,47 кг. У 58 (48,3%) пациенток в анамнезе зафиксированы роды. Более половины участниц (54,17%) ранее принимали препараты железа. Клинико-антропометрические показатели представлены в табл. 1.

По данным общего анализа крови в обследуемой группе средний уровень гемоглобина находился в диапазоне 110,05±20,68 (г/л), эритроцитов – 4,48±0,44 ($\times 10^{12}$)/л, лей-

коцитов – 5,72±1,69 ($\times 10^9$ /л), сывороточного железа – 9,20±7,10 (мкмоль/л) и ферритина – 21,50±18,72 (мкг/л).

Таблица 1

Клинические данные пациенток

Параметры	Данные пациенток (n = 120), М±m
Возраст, лет	34,94±15,87
Рост, м	1,65±0,078
Вес, кг	62,87±10,58
ИМТ, кг/м ²	23,11±3,47
Курение	46 (38,3%)
Терапия препаратами железа в анамнезе	65 (54,17%)
Роды в анамнезе	58 (48,3%)

Примечание. М – среднее значение полученных выборок; m – стандартные ошибки

На следующем этапе исследования была проведена оценка микробиоты кишечника. Для проведения анализа были использованы образцы свежесобранной фекалий весом от 1 до 3 гр (объемом 1-3 мл), которые пациентки самостоятельно собирали в стерильные пластиковые контейнеры и доставляли в лабораторию. В лабораторных условиях образцы хранились при температуре от +2 до +8 градусов Цельсия не более 48 часов до начала анализа. Для длительного хранения клинических образцов готовилась фекальная суспензия с добавлением глицерина. Такая суспензия могла храниться в морозильной камере при температуре не выше -18 °С в течение месяца, а при температуре -70 °С — значительно дольше. При взятии, транспортировке и хранении исследуемого клинического материала были строго соблюдены все методические рекомендации, изложенные в документе «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики», разработанном ФБГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, 2012 года. Исследование не рекомендуется проводить в том случае, если с момента окончания антибактериальной терапии прошло менее 14 дней, поскольку это может привести к получению недостоверных результатов.

Выделение ДНК из фекальных образцов осуществлялось с применением реагентов «Экспресс-ДНК-Био» компании «Алкор-БИО» (Россия) в соответствии с указаниями производителя. Для оценки количественных и качественных характеристик микробиоценоза толстого кишечника с целью выявления дисбиотических нарушений использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ, qRT-PCR) с применением тест-системы «КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)», разработанной компанией «Альфалаб», Россия.

По окончании амплификации для каждого образца автоматически создавался отчет, в котором изложены результаты, отражающие характеристики качественного и количественного состава кишечной микробиоты, а также клинически значимые изменения. Полученные результаты описаны на основе сопоставления показателей, полученных при анализе клинического образца, с референтными интервалами для каждой группы микроорганизмов.

Результаты и обсуждение

По данным проведенного исследования состояния кишечной микробиоты дисбиотические нарушения были обнаружены у 88,9% обследуемых. В отличие от формально-нормативных количественных характеристик, представленных в стандарте «Колонофлор-16»,

наблюдались разнонаправленные изменения, проявляющиеся в снижении общего числа колоний комменсальных микроорганизмов *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, а также в значительном увеличении количества патогенных микроорганизмов, таких как *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Citrobacter spp.* и *Enterobacter spp.* Эти изменения общего количества микробных клеток в толстом кишечнике сопровождалось увеличением коэффициента анаэробного дисбаланса, вычисляемого по соотношению *Bacteroides spp.* / *Faecalibacterium prausnitzii*, что указывало на наличие воспалительных заболеваний кишечника и патологий аутоиммунного характера (табл. 2).

Таблица 2

Состояние кишечной микробиоты у пациентов с железодефицитной анемией

Показатель	Референтный интервал, копий/мл	Встречаемость клинически значимого отклонения показателя у пациентов, n = 120	
		%	Абс.
Дисбиоз	-	88,9	72
Общая бактериальная масса	10^{11} – 10^{13}	0	0
<i>Lactobacillus spp.</i>	10^7 – 10^8	70,4	57
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10^9 – 10^{10}	25,93	21
<i>Bacteroides spp.</i>	10^9 – 10^{10}	1,2	1
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	$\leq 10^4$	1,2	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$\leq 10^4$	4,9	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	$\leq 10^4$	2,5	2
<i>Candida spp.</i>	$\leq 10^4$	4,9	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\leq 10^4$	11,1	9
<i>Clostridium difficile</i>	Не обнаружено	2,5	2
<i>Clostridium perfringens</i>	Не обнаружено	13,5	11
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	$\leq 10^4$	4,9	4
<i>Citrobacter spp.</i>	$\leq 10^4$	8,6	7
<i>Enterobacter spp.</i>	$\leq 10^4$	16,1	13
<i>Parvimonas micra</i>	Не обнаружено	6,17	5
Отношение <i>Bacteroides spp.</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (Bfr/Fprau)	0,01–100	12,3	10

Результаты исследования Soriano-Lerma A. на экспериментальной модели ЖДА у мышей продемонстрировали изменение структуры микробных сообществ толстой кишки с преобладанием видов *Clostridium* [3]. Ряд исследователей высказывают предположение о наличии взаимосвязи между терапией препаратами железа и нормализацией кишечной микробиоты, однако бывает и обратная зависимость данных биологических процессов.

Заключение. Результаты проведенного клинического исследования показали наличие дисбиотических отклонений в количественном и качественном составе микробиоты и взаимосвязь этих нарушений с ЖДА, обу-

словленной в том числе состоянием микробиома толстой кишки. В структуре микробных сообществ преимущественно доминировали виды *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Citrobacter spp.* и *Enterobacter spp.* Однако в настоящее время остается нерешенным вопрос: что первично – влияние микробиоты толстой кишки на патогенез ЖДА или развитие дисбиоза, являющегося следствием дефицита железа? Таким образом, обнаруженные нарушения микробиоценоза толстой кишки должны стать предметом дальнейшего изучения патогенеза ЖДА у женщин молодого и среднего возраста.

Сведения об авторах статьи:

Бакирова Анна Эдуардовна — аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. E-mail: bakirovaanna@gmail.com.

Парцерияк Александр Сергеевич — д.м.н., доцент, начальник кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

Цыган Василий Николаевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник / Под ред. С. М. Окладникова, С. Ю. Никитиной и др. – М.: Росстат, 2023. – 179 с.
2. Бакирова, А. Э. Взаимосвязь кишечной микробиоты и железодефицитной анемии / А. Э. Бакирова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 30. – С. 56–62. – EDN: KDWZUK. – DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-30-56-62.
3. Soriano-Lerma, A. Comprehensive insight into the alterations in the gut microbiome and the intestinal barrier as a consequence of iron deficiency anaemia / A. Soriano-Lerma [et al.] // Biomed J. – 2024. – Vol. 47, N 6. – P. 100701. – DOI: 10.1016/j.bj.2024.100701.
4. Das, N. K. Microbial metabolite signaling is required for systemic iron homeostasis / N. K. Das [et al.] // Cell Metab. – 2020. – Vol. 31, N 1. – P. 115–130. – DOI: 10.1016/j.cmet.2019.10.005.
5. Gonz'alez, A. Identification of the key excreted molecule by lactobacillus fermentum related to host iron absorption / A. Gonz'alez [et al.] // Food Chem. – 2017. – Vol. 228. – P. 374–380. – DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008.
6. McClorry, S. 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 [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2018. – Vol. 108, N 6. – P. 1238–1248.
7. Seo, H. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in women of childbearing age / H. Seo [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, N 3. – P. 691. – DOI: 10.3390/nu15030691.
8. Ho, T. T. B. The development of intestinal dysbiosis in anemic preterm infants / T. T. B. Ho [et al.] // J Perinatol. – 2020. – Vol. 40, N 7. – P. 1066–1074. – DOI: 10.1038/s41372-020-0599-z.
9. Yoon, S. Y. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in young women / S. Y. Yoon [et al.] // Blood. – 2022. – Vol. 140, Supplement 1. – P. 5348–5349. – DOI: 10.1182/blood-2022-162217.
10. Coe, G. L. Dynamic gut microbiome changes in response to low-iron challenge / G. L. Coe [et al.] // Appl Environ Microbiol. – 2021. – Vol. 87, N 3. – P. 2307–2320. – DOI: 10.1128/AEM.02307-20.
11. Dostal, A. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats / A. Dostal [et al.] // J Nutr. – 2012. – Vol. 142, N 2. – P. 271–277. – DOI: 10.3945/jn.111.148643.
12. Soriano-Lerma, A. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia / A. Soriano-Lerma [et al.] // Eur J Nutr. – 2022. – Vol. 61, N 1. – P. 399–412. – DOI: 10.1007/s00394-021-02645-6.

REFERENCES

1. Zdravookhraneniye v Rossii. 2023: Statisticheskiiy sbornik [Healthcare in Russia. 2023: Statistical compilation]. Moscow: Rosstat; 2023. 179 p. (In Russ).
2. Bakirova AE, et al. The relationship between gut microbiota and iron deficiency anemia. Effektivnaya farmakoterapiya. 2024;20(30):56-62. (Russ).
3. Soriano-Lerma A, et al. Comprehensive insight into the alterations in the gut microbiome and the intestinal barrier as a consequence of iron deficiency anaemia. Biomed J. 2024;47(6):100701. (in Engl)
4. Das NK, et al. Microbial metabolite signaling is required for systemic iron homeostasis. Cell Metab. 2020;31(1):115-30. (in Engl)
5. Gonz'alez A, et al. Identification of the key excreted molecule by lactobacillus fermentum related to host iron absorption. Food Chem. 2017;228:374-80. (in Engl)
6. McClorry S, et al. 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):1238-48. (in Engl)
7. Seo H, et al. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in women of childbearing age. Nutrients. 2023;15(3):691. (in Engl)
8. Ho TTB, et al. The development of intestinal dysbiosis in anemic preterm infants. J Perinatol. 2020;40(7):1066-74. (in Engl)
9. Yoon SY, et al. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in young women. Blood. 2022;140(Supplement 1):5348-9. (in Engl)
10. Coe GL, et al. Dynamic gut microbiome changes in response to low-iron challenge. Appl Environ Microbiol. 2021;87(3):e02307-20. (in Engl)
11. Dostal A, 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(2):271-7. (in Engl)
12. Soriano-Lerma A, et al. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia. Eur J Nutr. 2022;61(1):399-412. (in Engl)

УДК 618.3-008.6

© Коллектив авторов, 2025

И.Г. Мустафин¹, Т.Е. Курманбаев², И.Ю. Коган³, Е.Ю. Юпатов⁴, Р.М. Набиуллина¹,
Н.А. Сафина¹, З.Р. Мухаметзянова¹, Ю.Ф. Зуев⁵, Д.А. Файзуллин⁵, В.Д. Старикова¹

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ НА ПРОЦЕСС ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, г. Казань

⁵Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

Липополисахарид (эндотоксин) является основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Увеличение активности и количества эндотоксина в системном кровотоке наблюдается при различных состояниях, в том числе и при преэклампсии как осложнения беременности, для которого характерно наличие дисфункции системы гемостаза. Однако вопрос влияния эндотоксина на систему гемостаза остается нерешенным.