

Сравнительная эффективность витаминно-минеральных комплексов железа в коррекции железодефицита у женщин в амбулаторных условиях

А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Н.В. Киреева, А.Е. Лазарева, Д.А. Шорина, И.Н. Васильева, Т.С. Савина, Е.М. Туаева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра поликлинической терапии лечебного факультета, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнение эффективности профилактического назначения минерально-витаминных комплексов «Ферроглобин-В₁₂» и «Компливит железо» с разной степенью валентности железа.

Материалы и методы. Обследовано 120 лиц женского пола. Для определения качества жизни пользовались опросником SF-36. Наличие тревоги определяли по Шкале тревоги Спилбергера–Ханина. Тридцать женщин с дефицитом железа разделили на две группы, по 15 человек в каждой. Первая группа получала «Ферроглобин-В₁₂», 2-я – «Компливит железо» в течение месяца.

Результаты. Через месяц после начала профилактической терапии у женщин 1-й группы достигнута нормализация содержания железа в сыворотке крови. Во 2-й группе его концентрация приближалась к контрольным значениям. При этом разница в содержании железа в 1-й и 2-й группах носила достоверный характер.

Заключение. Прием «Ферроглобина-В₁₂» не сопровождался побочными эффектами, а показатели работоспособности, социальной активности и психического здоровья достигали контрольных значений, в отличие от группы пациентов, принимающих «Компливит железо».

Ключевые слова: дефицит железа, профилактика, «Ферроглобин-В₁₂», цитрат железа-аммония.

Comparative effectiveness of vitamin-mineral complexes with iron in correcting iron deficiency in women in the outpatient setting

A.A. Svistunov, M.A. Osadchuk, N.V. Kireeva, A.E. Lazareva, D.A. Shorina, I.N. Vasil'eva, T.S. Savina, E.M. Tuaveva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Polyclinic Therapy of the Faculty of Medicine, Moscow, Russia

Aim. To compare the efficacy of prophylactic administration of mineral-vitamin complexes "Ferroglobin-B₁₂" and "Complivit iron" with different degrees of Fe valence.

Materials and methods. 120 female subjects were examined. To determine the quality of life, the SF-36 questionnaire was used. The presence of anxiety was determined on the Spielberger-Khanin Alarm Scale. 30 women with a deficit of Fe were divided into 2 groups of 15 people each. The first group received "Ferroglobin-B₁₂", the second – "Complivit iron" for a month.

Results. In a month after the initiation of preventive therapy in women of the 1 group the content of Fe serum was normalized. In the second group, its concentration approached the control values. The difference in Fe content in the 1 and 2 groups was of a reliable nature.

Conclusion. The intake of "Ferroglobin-B₁₂" was not accompanied by side effects, and performance indicators, social activity and mental health reached control values, unlike the group of patients taking Complivit iron.

Keywords: iron deficiency, prophylaxis, "Ferroglobin-B₁₂", ferric ammonium citrate.

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
КЖ – качество жизни
ПЗ – психическое здоровье
РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности

СА – социальная активность
СРК – синдром раздраженного кишечника
ФД – функциональная диспепсия
Fe – железо
Hb – гемоглобин

Дефицит железа (Fe) в организме человека является наиболее распространенной микронутриентной недостаточностью во всем мире [1, 2] и, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), входит в топ-10 заболеваний, при которых как лечение, так и профилактика носят одинаково важный характер [3, 4]. Анемия у женщин репродуктивного возраста (возрастной диапазон 15–49 лет) остается проблемой общественного здравоохранения, и снижение ее распространенности у женщин на 50% к 2025 г. является одной из шести глобальных целей в области питания, которые сформулированы ВОЗ [5]. По данным ВОЗ, в испанской популяции распространенность анемии у детей и

женщин репродуктивного возраста составляет соответственно 14 и 18% [6]. Помимо того, что недостаток железа встречается у подавляющего числа детей и женщин в индустриальных странах, железо, по существу, является единственным веществом, дефицит которого затрагивает и значительную часть женщин в промышленно развитых странах, достигая порога в 30–40% [1]. При этом анализ доклада экспертов Европейского общества клинического питания и метаболизма свидетельствует о том, что 10–21% населения западных стран страдает дефицитом железа [7].

Женщины, особенно подростки, потребляющие низкоэнергетические продукты питания, имеют высокий риск

развития дефицита железа. В частности, анемия в 3 раза чаще встречается у девочек-подростков, которые пытались похудеть в течение предшествующих 12 мес, по сравнению с теми, кто этого не делал [2].

Существуют три основных фактора, связанных с внешним поступлением железа: количество железа, его качество и состав пищи [8]. Известно, что в пище железо присутствует в различных формах и в разной концентрации. В обычном рационе констатируется наличие двух видов железа: гемного и негемного. Гемное железо в 2–6 раз более биодоступно из рациона, чем негемное [9]. Самыми богатыми источниками железа являются злаки, овощи, орехи, яйца, рыба и мясо. Железо также входит в состав продуктов питания, как пищевая добавка, во многих странах [10, 11].

Известно, что рекомендуемое ежедневное потребление железа для женщин детородного возраста составляет от 8,1 до 18 мг/сут, для мужчин – от 6 до 8 мг/сут и для женщин в постменопаузе – от 5 до 8 мг/сут [12, 13]. Несколько отдельных исследований, в которых изучались факторы, влияющие на развитие анемии в контексте содержания микроэлементов, свидетельствуют о том, что выраженность дефицита железа сильно варьирует в зависимости от их уровня, что имеет большое практическое значение при выработке тактики ведения данного контингента [14, 15]. В связи с этим адекватное содержание микронутриентов и их рациональная комбинация необходимы для нормального протекания обменных процессов в организме. Например, эритропоэз требует не только наличия железа, но и фолиевой кислоты, витаминов В₁₂, А, С, что улучшает усвоение негемного железа [16–18]. В то же время субклинические симптомы дефицита многих витаминов и минералов не являются специфичными и могут включать в себя повышенную усталость, раздражительность, наличие необъяснимого болевого синдрома, тахикардии, снижение иммунитета, сопровождающееся увеличением заболеваемости [19].

Ряд клинических исследований свидетельствует о том, что содержание микроэлементов оказывает значительное влияние на концентрацию гемоглобина и развитие анемии [14, 15]. При этом следует подчеркнуть, что 31% населения США подвержен риску, по крайней мере, дефицита одного витамина или анемии: население США имеет риск развития дефицита 1–2; 3–5 витаминов или анемии в 23; 6,3 и 1,7% случаев соответственно [20].

При проведении профилактической терапии железодефицитных состояний нужно учитывать тот факт, что с большими концентрациями железа нужно быть достаточно осторожными. Так, соли двухвалентного железа имеют повышенную склонность вызывать побочные эффекты в виде диареи, запора, тошноты, рвоты и других расстройств желудочно-кишечного тракта. С этих позиций меньшее ко-

личество побочных эффектов отмечается при назначении трехвалентного железа [16].

Цель данной работы: сравнение эффективности профилактического назначения минерально-витаминных комплексов «Фероглобин-В₁₂» и «Компливит железо» с разной степенью валентности железа.

Материалы и методы

На I этапе методом скрининга [определение концентрации железа и гемоглобина (Hb) в сыворотке крови] обследовано 120 лиц женского пола в возрасте от 21 года до 45 лет. Дефицит железа диагностирован у 33 (27,5%) женщин. На II этапе исключены 3 женщины, у которых определялись низкие значения Hb, в связи с чем они нуждались в проведении лекарственной терапии препаратами железа в терапевтической концентрации. На III этапе 30 женщин с дефицитом железа разделили на две сопоставимые по возрасту группы по 15 человек в каждой. В 1-й группе женщины получали профилактическую терапию «Фероглобином-В₁₂» внутрь после еды по 1 чайной ложке (5 мл) 2 раза в сутки на протяжении месяца. Во 2-й группе профилактическую терапию проводили в течение месяца препаратом «Компливит железо» по 1 таблетке 1 раз в день во время еды. При выборе «Фероглобина-В₁₂» и «Компливита железо» в качестве препаратов сравнения базировались на примерно одинаковом наборе витаминов и микроэлементов в их составе. Различия касались валентности железа, содержания ретинола, кальция глицерофосфата, марганца и токоферола ацетата.

Все женщины, включенные в исследование, прошли плановую диспансеризацию – у них отсутствовали органические заболевания, способные вызвать кровопотерю, требующие постоянного приема препаратов или находящиеся в фазе обострения и декомпенсации. При диспансерном обследовании и определении железа и Hb в сыворотке крови 87 женщин, у которых не обнаружено отклонений от нормы, составили группу сравнения. Концентрацию Hb в сыворотке крови определяли гемихромным методом, одобренным для применения Комитетом по новой медицинской технике Минздрава РФ [21]. Определение железа в сыворотке крови проводили методом фотометрии в видимом диапазоне на анализаторах Beckman Coulter серии AU.

Для определения качества жизни (КЖ) пользовались опросником SF-36 (Short Form), предложенным J.E. Ware и C.D. Sherbourne [22]. Наличие тревоги определяли по Шкале тревоги Спилбергер-Ханина. Перед началом терапии всем женщинам рекомендовали изменение характера питания с увеличением потребления красного мяса, включая в первую очередь говяжью печень, а также потребление фруктов и овощей в количестве 400 – 600 г в сутки.

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью статистического пакета программ SPSS 11.0 для Windows на персональном компьютере IBM Pentium-4.

Клинико-анамнестический анализ обследованных женщин с нормальным и пониженным содержанием железа свидетельствует о том, что дефицит железа значительно чаще встречался у лиц с обильными менструальными кровотечениями, с интенсивной физической нагрузкой, меньше употребляющих красное мясо, с наличием в анамнезе таких заболеваний пищеварительного тракта, как функциональная

Сведения об авторах:

Свистунов Андрей Алексеевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, первый проректор; ORCID: 0000-0003-1592-5703

Киреева Наталья Викторовна – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та; ORCID: 0000-0002-3467-886X

Лазарева Алиса Евгеньевна – ассистент каф. поликлинической терапии лечебного фак-та; ORCID: 0000-0003-3590-5494

Шорина Дария Андреевна – ассистент каф. поликлинической терапии лечебного фак-та; ORCID: 0000-0003-0800-5853

Васильева Инна Николаевна – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та

Савина Тамара Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. поликлинической терапии лечебного фак-та

Туаева Елена Михайловна – к.м.н., ассистент каф. поликлинической терапии лечебного фак-та

Контактная информация:

Осадчук Михаил Алексеевич – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та; тел.: +7(916)071-26-26; e-mail: polyclinic_therapy@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802.

Таблица 1. Клинико-anamnestические и лабораторные данные пациенток с дефицитом железа на фоне проводимой профилактической терапии, n (%)

Клинико-anamnestические данные	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=15)	Группа сравнения (n=87)
Обильные менструации или меноррагии	4 (26,7)*	3 (20,0)	4 (4,6)
Индекс массы тела (ожирение, как известно, изменяет метаболизм железа и часто ассоциируется с идентификатором)	$24,7 \pm 1,9$ $23,2 \pm 1,5$	$23,8 \pm 2,1$ $24,1 \pm 1,7$	$24,2 \pm 1,4$
Наличие функциональных заболеваний пищеварительного тракта в анамнезе (СРК, ФД)	5 (33,3)*	6 (40,0)*	16 (18,4)
Интенсивные физические нагрузки	5 (33,3)*	6 (40,0)*	14 (16,1)
Извращение вкуса	$2 (13,3)^*$	$1 (6,7)^*$	2 (2,3)
Изменение придатков кожи	$3 (20,0)^*$ –	$4 (26,7)^*$ 1 (7,7)	6 (6,9)
Доминирование в пище красного мяса	$2 (13,3)^*$ 11 (73,3)*	$3 (20,0)^*$ 10 (66,7)*	26 (29,9)
Снижение работоспособности	$4 (26,7)^*$ 1 (7,7)* (**)	$5 (33,3)^*$ 3 (20,0)*	12 (13,8)
Запор, вздутие живота	$5 (33,3)^* (**)$ 2 (13,3)	$3 (20,0)^*$ 2 (13,3)	13 (14,9)
Боль по ходу толстого кишечника	$3 (20,0)^*$ 1 (7,7)	$2 (13,3)$ 1 (7,7)	6 (6)
Боль в эпигастральной области	$4 (26,7)^*$ 2 (13,3)*	$3 (20,0)^*$ 1 (6,7)	5 (5)

Примечание. Здесь и далее: в числителе – показатели 1-й и 2-й групп до лечения, в знаменателе – показатели 1-й и 2-й групп после завершения лечения. Знаком «*» показаны достоверные различия с аналогичными показателями группы сравнения ($p < 0,01$). Знаком «**» показаны достоверные различия с аналогичными показателями 1-й и 2-й групп ($p < 0,01$).

Таблица 2. Показатели КЖ и тревожности у лиц женского пола с железодефицитным состоянием при профилактической терапии витаминно-минеральными комплексами с железом

Признак в баллах	Группа сравнения (n=87)	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=15)
ФА	79,4±4,1	$67,8 \pm 2,3^*$ $75,8 \pm 2,4$	$64,2 \pm 2,5^*$ $72,3 \pm 2,7$
РФ	81,4±2,9	$69,7 \pm 2,1^*$ $82,4 \pm 3,4$	$66,3 \pm 1,9^*$ $80,7 \pm 3,7$
Б	82,5±3,9	$70,3 \pm 2,6^*$ $83,5 \pm 2,6$	$74,4 \pm 3,2^*$ $80,5 \pm 2,8$
ОЗ	78,4±3,2	$68,1 \pm 2,8^*$ $77,4 \pm 3,6$	$67,8 \pm 3,5^*$ $70,7 \pm 3,2^* (**)$
ЖС	82,2±3,7	$69,2 \pm 2,8^*$ $78,8 \pm 3,6 (**)$	$68,4 \pm 2,6^*$ $71,5 \pm 4,3^*$
СА	78,4±2,9	$71,2 \pm 3,4^*$ $77,3 \pm 2,9 (**)$	$68,9 \pm 3,6^*$ $70,1 \pm 2,7^*$
РЭ	80,4±3,5	$69,4 \pm 3,1^*$ $81,2 \pm 4,1 (**)$	$70,3 \pm 2,4^*$ $71,9 \pm 1,9^*$
ПЗ	77,9±4,3	$62,8 \pm 2,3^*$ $78,6 \pm 3,5 (**)$	$69,9 \pm 2,9^*$ $71,3 \pm 2,3$
Уровень тревожности	9,3±0,8	$34,2 \pm 1,5^*$ $9,4 \pm 1,3 (**)$	$38,2 \pm 1,7^*$ $14,5 \pm 1,4^*$

Примечание. ФА – физическая активность, РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, Б – боль, ОЗ – общее здоровье, ЖС – жизнеспособность, СА – социальная активность, РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, ПЗ – психическое здоровье.

Таблица 3. Содержание гемоглобина и сывороточного железа в сыворотке крови у лиц, получающих «Фероглобин-В₁₂» и «Компливит железо»

Группа обследованных	До назначения препарата		Спустя месяц после назначения препарата	
	Нб, г/л	Fe, мкмоль/л	Нб, г/л	Fe, мкмоль/л
1-я группа (n=15)	122,3±3,7	8,9±0,8*	136,2±3,2	16,7±1,7* **
2-я группа (n=15)	124,6±2,9	9,1±1,1*	128,2±3,1	13,9±1,4
Группа сравнения (n=87)	128,6±3,2	14,7±1,2	132,1±3,8	14,8±1,4

диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК). Женщины с дефицитом железа чаще предъявляли жалобы на запоры, вздутие живота, боль в эпигастриальной области и по ходу толстого кишечника, снижение работоспособности. Такие типичные сидеропенические проявления, как извращение вкуса и изменение придатков кожи, встречались с частотой 6,7 – 13,3 и 20 – 26,7% соответственно (табл. 1).

У женщин с дефицитом железа КЖ по всем показателям оказалось значительно ниже, чем у лиц с нормальным его содержанием (табл. 2). В процессе проведения исследования в 1-й группе отмечалась хорошая переносимость препарата, без побочных эффектов. Во 2-й группе у 4 пациенток констатировали те или иные побочные эффекты, проявлявшиеся тошнотой, обстипацией или диареей. У 3 из них данные побочные эффекты носили кратковременный характер и потому не требовали отмены препарата. У одной пациентки прием препарата «Компливит железо» был прекращен из-за непереносимой тошноты.

Результаты

Через месяц после начала профилактической терапии у женщин 1-й группы достигнута нормализация содержания железа в сыворотке крови. Во 2-й группе его концентрация приближалась к контрольным значениям (табл. 3). При этом разница в содержании железа в 1-й и 2-й группах носила достоверный характер ($p < 0,05$). Сидеропенические проявления после окончания профилактического лечения определялись только у одной пациентки. Жалобы на извращение вкуса и изменения придатков кожи в единичных случаях в группе сравнения свидетельствуют о том, что ломкость ногтей и волос и нетипичные вкусовые ощущения могут быть проявлением не только дефицита железа.

Следует отметить, что нормализация содержания железа в сыворотке крови сопровождалась уменьшением болевого синдрома в эпигастриальной области и по ходу толстого кишечника, тенденцией к нормализации стула, повышением работоспособности (см. табл. 1). С этих позиций представляется целесообразным продолжить исследования, направленные на выявление прямых или опосредованных связей функциональных заболеваний пищеварительного тракта с наличием дефицита железа, при отсутствии источников кровотечения.

Анализ КЖ женщин после профилактической терапии препаратами, содержащими железо, свидетельствует о том, что у больных 1-й группы достигнуты показатели, сопоставимые с группой сравнения. В противоположность этому, у пациенток 2-й группы показатели СА, РЭ и ПЗ оказались достоверно ниже.

Хорошо известно, что традиционные препараты железа, как двухвалентные, так и трехвалентные, широко используются в клинической практике для лечения и профилактики железодефицитных состояний [3, 23]. С одной стороны, лучшая переносимость препаратов трехвалентного железа по сравнению с двухвалентным, практически полное отсутствие возможных побочных эффектов делают предпочтительным их применение в профилактических целях. С дру-

гой стороны, препараты двухвалентного железа демонстрируют способность к лучшему всасыванию. С этих позиций цитрат железа-аммония, входящий в «Фероглобин-В₁₂», характеризуется как хорошей переносимостью за счет наличия трехвалентного железа, так и всасываемостью. Входящая в его состав лимонная кислота, как промежуточное соединение цикла трикарбоновой кислоты, широко присутствует в животных и растительных организмах. Она увеличивает абсорбцию железа более чем на 50% [24]. Так как лимонная кислота является природным хелатообразующим агентом железа, поглощение и перенос его многими бактериями и растениями осуществляются в виде цитрата железа [25, 26]. Данная форма железа увеличивает процент CD4- и Т-клеток, указывая на потенциально противовирусный эффект данного соединения [27]. В эксперименте цитрат железа-аммония в форме нанолипосом, введенный через нос, демонстрирует способность проникать через гематоэнцефалический барьер и улучшать работу мозга [28].

В состав «Фероглобина-В₁₂» входят витамины В₁, В₂, В₆, В₁₂, никотинамид, фолиевая и пантотеновая кислоты, цинк, необходимые для биосинтеза Нб и других белков, энергетического обмена, поддержания адекватного функционирования нервной системы. При этом содержание витамина С и меди повышает эффективность всасывания железа. Марганец участвует в регуляции обмена углеводов, а в комбинации с медью уменьшает образование свободных радикалов, что улучшает переносимость препаратов железа [18]. Особенно следует подчеркнуть, что «Фероглобин-В₁₂» не раздражает слизистую оболочку желудка, что свидетельствует о высокой степени его переносимости, даже при длительном профилактическом приеме.

Вышеприведенные данные позволяют объяснить разницу в КЖ женщин, получающих «Фероглобин-В₁₂» и «Компливит железо». У лиц, принимающих «Фероглобин-В₁₂», через месяц после начала профилактической терапии такие показатели КЖ, как жизнеспособность, СА, РЭ, ПЗ и уровень тревожности, ассоциированные с функционированием нервной системы, достигали нормы, в отличие от лиц, получающих «Компливит железо» (см. табл. 2).

Заключение

Таким образом, данные нашего исследования свидетельствуют о том, что профилактическое назначение «Фероглобина-В₁₂» приводит к нормализации содержания железа в сыворотке, а при приеме «Компливита железо» приближается к контрольным значениям. При этом прием «Фероглобина-В₁₂» не сопровождался побочными эффектами, а показатели работоспособности, СА и ПЗ достигали контрольных значений, в отличие от группы пациенток, принимающих «Компливит железо». Способность цитрата железа-аммония стимулировать выработку CD4- и Т-клеток может приводить к активации иммунной системы, направленной на противовирусную защиту.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
- Iron and Health. Scientific Advisory Committee on Nutrition. 2010. London: TSO. P. 3. Published by TSO (The Stationery Office). Available from: <https://www.tsoshop.co.uk/>
- Wilson K, Sloan JM. Iron-Deficiency Anemia. *New Engl J Med (NEJM/MMS)*. 2015;373(5):484-6. doi: 10.1056/nejmc1507104
- Pereira DI, Bruggraber SF, Faria N, Poots LK, Tagmount MA, Aslam MF, Frazer DM, Vulpe CD, Anderson GJ, Powell JJ. Nanoparticulate iron (III) oxo-hydroxide delivers safe iron that is well absorbed and utilised in humans. *Nanomedicine*. 2014;10:1877-86. doi: 10.1016/j.nano.2014.06.012
- World Health Organization. Global targets indicators: what is measured gets done [online]. Geneva, Switzerland: WHO; 2014. Accessed on April 19, 2018. Available from: http://www.who.int/nutrition/globaltargets_indicators/en/
- World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Accessed on April 19, 2018. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960_eng.pdf
- Roman Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A, de Groot LC, van't Veer P, Matthys C, Serra Majem L. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metabol*. 2011;59(2-4):84-95. doi: 10.1159/000332762
- Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1461S-7S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28674F
- Sharp PA. Intestinal Iron Absorption: Regulation by Dietary & Systemic Factors. *Intern J Vitamin Nutr Res*. 2010;80(45):231-42. doi: 10.1024/0300-9831/a000029
- Flour Fortification Initiative (FFI). Wheat Flour Fortification Status – December 2016. Map of Global Progress. Countries with Mandatory Wheat Flour Fortification Regulations. Online: http://www.ffinetwork.org/global_progress/index.php. Accessed on April 19, 2018.
- Pasricha S-R, Low M, Thompson J, Farrell A, De-Regil L-M. Iron Supplementation Benefits Physical Performance in Women of Reproductive Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr*. 2014;144(6):906-14. doi: 10.3945/jn.113.189589
- Moreiras O, Carvajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de Composición de los Alimentos. Ingestas Recomendadas de Energía y Nutrientes Para la Población Española (Revisadas 2015). Madrid, Spain: Pirámide; 2015. P. 258-9 (In Span.).
- Institute of Medicine. 2001. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: The National Academies Press; 2001. doi: 10.17226/10026
- Harvey-Leeson S, Karakochuk CD, Hawes M, Tugirimana PL, Bahizire E, Akilimali PZ, Michaux KD, Lynd LD, Whitfield KC, Moursi M, Boy E, Foley J, McLean J, Houghton LA, Gibson RS, Green TJ. Anemia and Micronutrient Status of Women of Childbearing Age and Children 6–59 Months in the Democratic Republic of the Congo. *Nutrients*. 2016;8(2):98. doi: 10.3390/nu8020098
- Karakochuk CD, Whitfield KC, Barr SI, Lamers Y, Devlin AM, Vercauteren SM, Kroeun H, Talukder A, McLean J, Green TJ. Genetic hemoglobin disorders rather than iron deficiency are a major predictor of hemoglobin concentration in women of reproductive age in rural prey Veng, Cambodia. *J Nutr*. 2014;145(1):134-42. doi: 10.3945/jn.114.198945
- Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии. *Клиническая медицина*. 2013;(12):61-7 [Stuklov NI, Semenova EN. Iron-deficiency anemia. Modern tactics of diagnosis and treatment, the effectiveness of therapy. *Klinicheskaya Meditsina*. 2013;(12):61-7 (In Russ.)].
- Lane DJ, Richardson DR. The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: Much more than just enhanced iron absorption! *Free Radical Biol Med*. 2014;75:69-83. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.007
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 2010;(1):1-9 [Gromova OA, Torshin IYu, Khadzhdidis AK. Analysis of molecular mechanisms of action of iron (II), copper, manganese in the pathogenesis of iron deficiency anemia. *Klinicheskaya Farmakologiya i Farmaekonomika*. 2010;(1):1-9 (In Russ.)].
- Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr*. 2009;90(5):1252-63. doi: 10.3945/ajcn.2008.27016
- Bird JK, Murphy RA, Ciappio ED, McBurney MI. Risk of Deficiency in Multiple Concurrent Micronutrients in Children and Adults in the United States. *Nutrients*. 2017;9(7):655. doi: 10.3390/nu9070655
- Ахрем А.А., Андреюк Г.М., Киселева С.И., Кисель М.А., Киселев П.А., Дальнова Т.С., Колб В.Г., Светлицкая С.Г. Определение гемоглобина крови с использованием додецилсульфата натрия. *Лабораторное дело*. 1989;(5):13-5 [Akhrem AA, Andreyuk GM, Kiseleva SI, Kisel' MA, Kiselev PA, Dal'nova TS, Kolb VG, Svetlitskaya SG. Determination of blood hemoglobin using sodium dodecyl sulfate. *Laboratornoe Delo*. 1989;(5):13-5 (In Russ.)].
- Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992;30(6):473-83. doi: 10.1097/00005650-199206000-00002
- Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, Perez-Edo L. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):291-303. doi: 10.1185/03007995.2012.761599
- Zhang H, Onning G, Oste R, Gramatkovski E, Hulthén L. Improved iron bioavailability in an oat-based beverage: the combined effect of citric acid addition, dephytinization and iron supplementation. *Eur J Nutr*. 2007;46(2):95-102. doi: 10.1007/s00394-006-0637-4
- Fukushima T, Sia AK, Allred BE, Nichiporuk R, Zhou Z, Andersen UN, Raymondet KN. Bacillus cereus iron uptake protein fishes out an unstable ferric citrate trimer. *Proceed Nat Acad Sci*. 2012;109(42):16829-34. doi: 10.1073/pnas.1210131109
- Rellán-Alvarez R, Giner-Martínez-Sierra J, Orduna J, Orera I, Rodríguez-Castrillón JA, García-Alonso JJ, Abadía J, Álvarez-Fernández A. Identification of a tri-iron(III), tri-citrate complex in the xylem sap of iron-deficient tomato resupplied with iron: new insights into plant iron long-distance transport. *Plant Cell Physiol*. 2009;51(1):91-102. doi: 10.1093/pcp/pcp170
- Wang H, Li Z, Niu J, Xu Y, Ma L, Lu A, Wang X, Qian Z, Huang Z, Jin X, Leng Q, Wang J, Zhong J, Sun B, Meng G. Antiviral effects of ferric ammonium citrate. *Cell Discov*. 2018;4(1):14. doi: 10.1038/s41421-018-0013-6
- Guo X, Zheng H, Guo Y, Wang Y, Anderson GJ, Ci Y, Yu P, Geng L, Chang YZ. Nasal delivery of nanoliposome-encapsulated ferric ammonium citrate can increase the iron content of rat brain. *J Nanobiotechnol*. 2017;15(1):1. doi: 10.1186/s12951-017-0277-2

Поступила 08.05.2018