

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

СОЕДИНЕНИЯ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ОБОГАЩЕНИЯ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В.М. Коденцова^{1*}, Д.В. Рисник², В.В. Бессонов¹

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Российская Федерация, 119240, г. Москва, Устьинский пр., 2/4

² ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Российская Федерация, 119234, г. Москва, Ленинские горы, МГУ, 1, стр. 12

РЕЗЮМЕ. Алиментарный фактор по-прежнему остается одним из основных в развитии железодефицитных состояний. Обогащение пищевых продуктов железом считается наиболее экономически эффективным подходом к снижению распространенности дефицита железа. Соединения железа, используемые для обогащения пищевых продуктов, должны быть отобраны с учетом их высокой биодоступности и минимальной способности вызывать неприемлемые изменения потребительских качеств пищевого продукта. Поиск соединений железа, одновременно эффективных для коррекции недостаточности железа и обладающих приемлемыми технологическими свойствами, остается актуальной проблемой.

Цель исследования – на основании сравнения свойств различных соединений железа выбрать соединение, оказывающее максимальный клинический эффект по улучшению статуса железа и минимальное влияние на свойства обогащаемого пищевого продукта.

Различные соединения железа характеризуются разной растворимостью в воде и желудочном соке, обладают разной биодоступностью для организма, способностью вызывать перекисное окисление в продукте. Бисглицинат железа хорошо растворим в воде, биодоступность железа из него (включение в эритроциты) в 3–4 раза превышает таковую для использующегося в качестве эталона сравнения сульфата железа. Улучшение гематологических показателей при приеме бисглицината железа достигается при более низких дозах, чем при использовании сульфата железа. Сравнение свойств и эффективности ряда соединений железа позволяет сделать вывод о несомненных преимуществах применения для обогащения пищевых продуктов хелата бисглицината железа по сравнению с другими формами железа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: железо, биодоступность, хелат бисглицината железа, растворимость, эффективность.

ВВЕДЕНИЕ

Железо играет важную роль в транспорте кислорода и электронов, делении клеток, дифференцировке и регуляции экспрессии генов. Известно, что 70% железа в организме человека находится в составе гемоглобина, а остальное связывается с другими белками (миоглобин, трансферрин, ферритин). Железо входит в активные центры ряда ключевых ферментов, необходимых для нормального развития мозга у плода и ребенка, для оптимальной иммунной защиты и для энергетического обмена.

По результатам более 8 тыс. исследований взрослого населения России, в процессе диспансеризации или при обращении за первичной меди-

цинской помощью железодефицитная анемия (ЖДА) у женщин выявлена в 12–13% случаев, наиболее часто (до 21–22%) в возрасте 40–49 лет. У мужчин частота выявления анемии составила от 2,8% (при диспансеризации) до 5,1% (при обращении за медицинской помощью), наиболее часто (до 21%) в возрасте 60–69 лет (Волкова и др., 2008). Основными причинами высокой распространенности ЖДА в России эксперты считают алиментарный фактор и низкую осведомленность населения об этом заболевании (Резолюция..., 2020).

Первичной профилактикой железодефицитной анемии и латентного дефицита железа является адекватное сбалансированное питание человека в любом возрасте. С целью восполнения недоста-

* Адрес для переписки:

Коденцова Вера Митрофановна
E-mail: kodentsova@ion.ru

точного потребления железа проводят обогащение пищевых продуктов этим микроэлементом.

Обогащение пищевых продуктов железом считается наиболее экономически эффективным подходом к снижению распространенности дефицита железа (Hurrell et al., 2022). Соединения железа, используемые для обогащения пищевых продуктов, должны быть отобраны с учетом их высокой биодоступности и минимальной способности вызывать неприемлемые изменения потребительских качеств пищевого продукта. Поиск соединений железа, одновременно эффективных для коррекции недостаточности железа и обладающих приемлемыми технологическими свойствами, остается актуальной проблемой.

Цель исследования – на основании сравнения свойств различных соединений железа выбрать соединение, оказывающее максимальный клинический эффект по улучшению статуса железа и минимальное влияние на свойства обогащаемого пищевого продукта.

Поиск литературы проводили с помощью систем PubMed, Google Scholar, ResearchGate, РИНЦ, CyberLeninka преимущественно за последние 10 лет, за исключением работ, имеющих принципиальное значение, по ключевым словам «iron», «bioavailability», «iron bisglycinate chelate», «железо», «биодоступность».

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОБОГАЩЕНИЯ ЖЕЛЕЗОМ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Технологическая проблема, связанная с производством обогащенных железом продуктов и пищевых ингредиентов, заключается в определении формы железа, которая при добавлении обеспечивает достаточное количество биодоступного железа для удовлетворения физиологических потребностей, но при этом не приводит к неблагоприятным физическим и сенсорным изменениям в пище. Соединения, используемые для обогащения пищевой продукции железом, с одной стороны, сильно различаются по своим физико-химическим свойствам (растворимость, относительное содержание железа), абсорбции и усвоению; кроме того, добавление соединений железа к продукту может приводить к неприемлемому изменению его цвета и/или вкуса, а также многие продукты содержат мощные ингибиторы всасывания железа (Hurrell, 2022). Так, сульфат железа содержит 20% железа, тогда как fumarate железа – 33%. Вместе с тем пребиотические галактоолигосахариды уси-

ливают абсорбцию железа из fumarate железа (Husmann et al., 2022).

В соответствии с Приложением № 8 «Формы витаминов, витаминоподобных веществ и минеральных веществ для использования при производстве обогащенных пищевых продуктов за исключением специализированных пищевых продуктов, пищевых продуктов для детей раннего возраста и БАД к пище» Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов для обогащения пищевой продукции разрешено использование следующих соединений железа: железа (II) глюконат; железа бисглицинат; железа (II) карбонат; железа (II) сульфат; железа (II) лактат; железа (II) fumarate; железа (II, III) цитрат; железа (III) дифосфат (пирофосфат); железо элементное (карбонильное + электролитическое + водород-восстановленное); железо (III) лимонно-аммонийное (аммония-железа цитрат); ортофосфат железа (III); железа сукцинат; железа (III) сахарат; аминокислотные комплексы железа; железа (III) натриевый комплекс этилендиаминтетрауксусной кислоты; натрий-железа дифосфат.

Все разрешенные для использования в пищевой промышленности соединения железа можно разделить на несколько групп: неорганические соли, соли органических кислот и хелаты.

Неорганические соли железа часто используются для обогащения пищевых продуктов, и они подразделяются на группы, основанные главным образом на их растворимости в воде (таблица). Хорошо растворимые формы железа, как правило, более биодоступны, но они также являются наиболее реакционноспособными в продукте.

Взаимодействие железа и макроэлементов в пищевых продуктах может вызывать окисление компонентов продукта (липиды), что приводит к органолептическим изменениям (возникновение привкусов). Железо также может стать причиной неблагоприятных изменений цвета, вступая в реакцию с микронутриентами (полифенольные соединения, содержащиеся в чае, кофе, шоколаде и многих фруктах) (Henare et al., 2019).

Использование железа пирофосфата, элементного электролитного железа, инкапсулированного железа в отличие от других форм не влияет на органолептические показатели продукта и не вызывают желудочно-кишечные расстройства (Kumari, Chauhan, 2021).

Таблица. Растворимость, биодоступность и нежелательные эффекты различных соединений железа при обогащении пищевых продуктов (Kumari, Chauhan, 2021; Piskin et al., 2022)

Соединение железа	Содержание железа, %	Растворимость (вода/кислота)	Относительная биодоступность	Способность вызывать перекисное окисление (прогорклость)
Сульфат 7-водный	20	Хорошо растворим в воде	100	Высокая
<i>Неорганические соединения</i>				
Хлорид	44	Хорошо растворим в воде	50	Высокая
Пирофосфат	25	Не растворим в воде, плохо растворим в разбавленной кислоте	21–74	Относительно низкая
Элементное электролитное	97–99	Не растворимо в воде, плохо растворимо в разбавленной кислоте	75	Относительно низкая
<i>Соединения с органическими кислотами</i>				
Лактат	19	Хорошо растворим в воде	106	Высокая
Глюконат	12	Растворим в воде	85–95	Средняя
Бисглицинат	20	Растворим в воде	> 100	Средняя
Аммония цитрат	17	Растворим в воде	51	Средняя
Аммония фосфат	30	Плохо растворим в воде, растворим в желудочном соке	71–110	Средняя
Натрий-железо ЭДТА	13	Растворим в воде	> 100	Средняя
(II) таурат	18	Растворим в воде	–	Средняя
L-пидолат	18	Растворим в воде	–	Средняя
Фумарат	33	Плохо растворим в воде, растворим в желудочном соке	100	Средняя

Водорастворимые соли железа обладают более высокой биодоступностью, но также и большей способностью вызывать неприемлемые изменения свойств продукта. Это связано с тем, что ионы железа в растворе имеют отчетливый металлический привкус; железо может образовывать неприемлемо окрашенные комплексы с полифенольными соединениями и окислять жиры в таких липидосодержащих продуктах, как пшеничная мука, цельное или сухое цельное молоко (Piskin et al., 2022). Соединения с меньшей растворимостью не вызывают никаких изменений или приводят к незначительным изменениям, то есть создают меньше органолептических проблем, но часто хуже усваиваются. Внесение цитрат-аммонийного железа в дозе, составляющей 20–30% от рекомендуемого потребления этого микроэлемента, не отражается на вкусовых качествах молочной продукции и фруктовых напитков, а использование

его для обогащения хлебобулочных изделий улучшает структурно-механические свойства хлеба (Новинюк, Кукин, 2011).

На практике чаще всего для обогащения пищевых продуктов железом используют сульфат железа, глюконат железа, фумарат железа, пирофосфат железа, натрий-железо-этилендиаминтетрауксусную кислоту (NaFeEDTA), бисглицинат железа и порошки элементарного железа.

Сульфат и глюконат железа растворимы в воде и желудочном соке. Фумарат железа плохо растворим в воде, но полностью растворяется в желудочном соке в процессе переваривания пищи и, как считается, обладает такой же биодоступностью, что и сульфат железа. Этилендиаминтетрауксусная кислота и бисглицинат представляют собой хелаты железа, обладают сравнимой с сульфатом железа абсорбцией в отсутствие ингибиторов всасывания железа. Хелаты

имеют в 2–4 раза более высокую абсорбцию по сравнению с сульфатом железа в присутствии ингибиторов всасывания железа, содержащихся в пищевых продуктах (Hurrell, 2021). Фумарат вызывает гораздо меньшие сенсорные изменения, чем сульфат железа.

Железо всасывается в кишечнике, как в ионной, так и в комплексной формах, а также парацеллюлярным путем. Ионы железа Fe^{3+} предварительно должны восстановиться до Fe^{2+} редуктазами (цитохром *b*) или другими редуктазами на мембране щеточной каймы, а также компонентами пищи, выполняющими роль восстановителей, и лишь затем переносятся в энтероциты переносчиком двухвалентного металла. Ионы железа могут образовывать хелатные комплексы с другими молекулами, всасывание которых происходит посредством эндоцитоза и импортеров (Li et al., 2017). На основании ряда исследований сделан вывод о том, что гем и бисглицинат железа обладают сходными абсорбционными свойствами (Pineda, 2003).

У крыс, получавших железа глицинат введением внутрижелудочно, пик концентрации железа в плазме крови был выше, чем при использовании $FeSO_4$ (Zhuo et al., 2014). На основании сниженной экспрессии переносчика двухвалентного металла 1 (DMT1) в двенадцатиперстной кишке, значительно повышенной экспрессии ферропортина после внутрижелудочного введения бисглицината железа сделано заключение, что железо из бисглицината усваивается лучше и утилизируется быстрее (Zhuo et al., 2014).

Биодоступность железа – это доля пищевого железа, которое всосалось в кишечнике и используется для осуществления физиологических функций, в частности для кроветворения. Иногда абсорбцию, то есть доступность железа для всасывания в кишечнике, используют как синоним биодоступности, однако хорошая абсорбция – это лишь одно из необходимых условий хорошей биодоступности. Биодоступность зависит от степени всасывания и включения абсорбированного железа в процессы эритропоэза.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОДОСТУПНОСТИ РАЗНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЖЕЛЕЗА

В большинстве исследований сравнение биодоступности железа из различных соединений традиционно проводят с используемым в качестве эталона сульфатом железа.

Клиническое исследование с участием 40 младенцев в возрасте 6–36 мес. с железодефицитной анемией (уровень гемоглобина менее 11 г/дл) показало, что прием по 5 мг железа в день на 1 кг массы тела в течение 28 дней в форме бисглицината железа или сульфата железа приводил к увеличению уровня гемоглобина, но только бисглицинат железа приводил к повышению уровня ферритина в плазме крови с 54 ± 36 до 128 ± 87 против 44 ± 23 до 70 ± 46 мкг/л, $p < 0,05$. Биодоступность хелата бисглицината железа составила 90,9%, тогда как биодоступность сульфата железа – 26,7%. Таким образом, бисглицинат железа усваивается в 3,4 раза лучше (Pineda, Ashmead, 2001).

Более высокая биодоступность хелата бисглицината железа была подтверждена и в других исследованиях. Исследование зависимости доза–реакция у подростков показало, что 30 мг железа из хелата бисглицината железа так же эффективны при лечении железодефицитной анемии, как и 120 мг железа из сульфата железа. В этом же исследовании установлено, что прием 60 или 120 мг железа в форме бисглицинатного хелата железа привел к более высоким уровням ферритина в плазме крови, чем прием 120 мг железа в форме сульфата железа (Pineda et al., 1994).

В исследовании при участии студентов колледжа выявлено, что при одновременном добавлении меченых изотопами двух соединений железа ($^{59}FeSO_4$ и ^{55}Fe бисглицинатный хелат) в кашу из кукурузной муки железо из хелата бисглицината железа абсорбировалось примерно в 4,7 раза больше, чем из сульфата железа ($p < 0,05$) (Bovell-Benjamin et al., 2000).

В ходе сравнения абсорбции ^{55}Fe из бисглицинатного хелата и ^{59}Fe из хелата с аскорбатом у женщин с незначительным дефицитом железа установлено, что железо из бисглицината усваивается лучше, чем из аскорбата железа (52% против 40%), причем усвоение из хелата регулируется подобно таковому из аскорбата железа или железа сульфата (Olivares et al., 1997).

Добавки хелата бисглицината железа в дозе 0,75 мг/сут. на 1 кг массы тела у 75 недоношенных младенцев продемонстрировали сравнимую с сульфатом железа эффективность у 225 недоношенных детей (гестационный возраст ≤ 32 недель) при применении сульфата железа в значительно более высокой дозе 3 мг/сут. (Bagna et al., 2018). Две когорты детей имели сходный эритропоэтический ответ (уровень гемоглобина, гематокрит, абсолютные количества и процент-

ное содержание ретикулоцитов, содержание гемоглобина в ретикулоцитах не имели существенных различий). Сделан вывод о более высокой биодоступности железа в форме хелата бисглицината, что позволяет достигать эффекта при существенно меньших дозах железа.

В сравнительном исследовании эффективности двух форм железа 24 онкологических больных в возрасте 45–75 лет с железодефицитной анемией легкой степени (уровень гемоглобина от 10 до 12 г/дл и ферритина ниже 30 нг/мл), не индуцированной химиотерапией, оперированных по поводу солидных опухолей (10 молочной железы, 12 колоректальных, 2 желудка), получали хелат бисглицината железа (по 28 мг/сут. в течение 20 дней, а затем по 14 мг/сут. в течение 40 дней) или сульфат железа в существенно более высокой дозе (105 мг/сут. в течение 60 дней). Через 2 мес. применения двух форм железа уровни гемоглобина и ферритина статистически значимо повысились и составили $13,0 \pm 1,4$ г/дл и $33,8 \pm 22,0$ нг/мл ($p = 0,0003$ и $p = 0,020$) соответственно в группе, получавшей железо в форме бисглицината. В группе, получавшей сульфат железа, средние значения гемоглобина и ферритина тоже статистически значимо повысились и составили $12,7 \pm 0,70$ г/дл и $40,8 \pm 28,1$ нг/мл ($p < 0,0001$ и $p = 0,017$) соответственно (Ferrari et al., 2012).

В ходе двойного слепого исследования дети в возрасте от 1 до 13 лет с диагнозом железодефицитная анемия в течение 45 дней получали лекарственную дозу железа, не достигающую величин, оказывающих токсическое действие (более 20 мг на 1 кг массы тела), а именно 3 мг элементарного железа на 1 кг массы тела ребенка, в форме хелата бисглицината железа или полимальтозного железа (стабильный комплекс трехвалентного железа (Fe^{3+}) и частично гидролизованного декстрина (полимальтоза) в виде сиропа). Прием железа в обеих формах привел к значительному увеличению уровней гемоглобина, среднего объема эритроцитов и снижению уровня трансферрина по сравнению с исходными значениями. Однако только прием железа в форме бисглицината значительно повышал уровень ферритина, что указывает на его большую эффективность (Vasconcelos, Valzachi Rocha Maluf, 2018).

В связи с широким распространением у населения состояний множественной микронутриентной недостаточности (Коденцова, Погожева, 2020; Коденцова, Рисник, 2020), а также учи-

тывая, что для осуществления биологического действия железа необходима адекватная обеспеченность организма 10 другими микронутриентами (марганец, медь, молибден, хром, йод и витамины С, В₂, В₆) (Громова и др., 2010), наряду с железом одновременно проводят обогащение витаминами. Прием беременными женщинами бисглицината железа (в дозе эквивалентной 24 мг железа) в форме добавки с фолиновой кислотой и поливитаминами ($n = 60$) или в виде fumarата железа (в дозе, эквивалентной 66 мг железа) также в сочетании с фолиновой кислотой и витаминами через 3 и 6 мес. привел к статистически значимому увеличению уровня гемоглобина ($p < 0,001$), количества эритроцитов ($p < 0,001$), ретикулоцитов ($p < 0,001$), среднего объема эритроцитов ($p < 0,001$), среднего уровня гемоглобина ($p < 0,001$), средней концентрации корпускулярного гемоглобина ($p < 0,001$), процента насыщения трансферрина ($p < 0,001$) и ферритина ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что положительный эффект на гематологические показатели оказался сопоставимым, однако был достигнут при более низких дозах железа в форме бисглицината, чем в форме fumarата железа (24 мг против 66 мг) (Bumrungpert et al., 2022).

Биодоступность железа, оцененная у детей 3–6 лет с использованием изотопов (^{57}Fe и ^{58}Fe) по включению эритроцитами стабильных изотопных меток после употребления в течение 14 дней меченных изотопами тестируемых обогащенных молочных напитков, из пирофосфата железа составила 33% относительно показателя для FeSO_4 (Hurrell et al., 2022). Биодоступность железа из железа аммония фосфата и пирофосфата железа, добавленных в сухое молоко, у детей 3–6 лет, потреблявших в течение 14 дней обогащенное молоко, в сравнении с FeSO_4 составила 110% (Hurrell et al., 2022).

В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании с участием женщин показано, что фракционная абсорбция железа из пиколината железа (2,5 мг ^{57}Fe на порцию в два приема – утром и днем) и сульфата железа (2,5 мг ^{54}Fe на порцию – по 1 порции утром и днем), добавленных в йогурт, содержащий фрукты, сопоставимы и составили 5,2% (3,8–7,2%) и 5,3% (3,8–7,3%) соответственно (Sabatier et al., 2020). Биодоступность железа (2,5 мг) из пирофосфата железа, добавленного в бульонные кубики, оцененная по включению ^{57}Fe в эритроциты через 16 дней после 5 дней использования в питании ни-

герийских женщин с анемией или дефицитом железа, составила 10,8% (Eilander et al., 2019). Биодоступность ортофосфата железа в наноформе, добавленного в рисовую или овощную муку, у женщин с дефицитом железа, страдающих анемией, составила 72% от таковой для сульфата железа (Baumgartner et al., 2022). Биодоступность железа из комплекса железа с казеином оказалась сопоставимой по биодоступности с таковой сульфата железа, определенной у молодых, не страдающих анемией здоровых женщин (фракционное поглощение железа составило 3,4 и 3,9% соответственно); относительная биодоступность комплекса железа с казеином по отношению к сульфату железа, оцененная по включению изотопов железа в эритроциты, составила 87% (Henare et al., 2019).

Продолжается поиск новых эффективных форм железа. В экспериментах на крысах показано, что уровень сывороточного железа, общая железосвязывающая способность и концентрация гемоглобина в крови значительно выше в группе крыс, которые получали хелат бисаланина железа, по сравнению с показателем крыс, получавших сульфат железа ($p < 0,05$) (Zargaran et al., 2016).

Нерастворимые соли железа не вызывают неприемлемого вкуса или цвета в пищевых носителях, но имеют низкую биодоступность. Использование наноразмерных соединений железа приводит к минимальным органолептическим изменениям в пищевых носителях по сравнению с изменениями, вызванными водорастворимыми соединениями железа. Уменьшение размера частиц соединений железа увеличивает площадь его поверхности, что, в свою очередь, улучшает его растворимость в желудочном соке и в результате приводит к более высокой абсорбции (Kumari, Chauhan, 2021).

Оригинальным способом обогащения хлебобулочной продукции является использование пекарских дрожжей, обогащенных железом путем их выращивания на среде в добавленном нитратом железа, что позволило достичь содержания железа $385,8 \pm 4,1$ мг в 100 г сухой массы лепешек, при этом его биодоступность составила около 10% (Nowosad, Sujka, 2021).

КОМПОНЕНТЫ РАЦИОНА, ВЛИЯЮЩИЕ НА УСВОЕНИЕ ЖЕЛЕЗА ИЗ ОБОГАЩЕННЫХ ПРОДУКТОВ

Усвоение железа с пищей из продуктов, обогащенных железом, на самом деле отражает

биодоступность железа из всего рациона, а не биодоступность железа только из обогащенного пищевого носителя микронутриента.

Основными пищевыми ингибиторами всасывания железа являются фитиновая кислота и полифенольные соединения, фосфаты, продукты из соевого белка и различные пищевые волокна (Hurrell, 2021; Piskin et al., 2022). Фитиновая кислота содержится в особенно высоких концентрациях в зерновых культурах (пшеница, кукуруза, рис), а также в семенах бобовых (фасоль, чечевица и соя), причем в основном в отрубях зерновых. Удаление отрубей во время помола пшеничной и кукурузной муки или шлифования риса может существенно увеличить усвоение железа, но приводит к значительному уменьшению содержания витаминов группы В. Усвоение железа из булочек, изготовленных из пшеничной муки высшего сорта, в 6 раз выше, чем из цельнозерновой пшеничной муки (Hurrell, 2021). Полифенольные соединения, в основном содержатся в чае, кофе и какао, а также в некоторых овощах и фруктах. Другие диетические ингибиторы – кальций из молочных продуктов и некоторые белки из молока и бобовых.

Аскорбиновая кислота из фруктов и овощей и пептиды из частично переваренных мышечных тканей мяса, рыбы и птицы при потреблении смешанного рациона усиливают усвоение железа и могут в некоторой степени нивелировать негативное воздействие фитиновой кислоты и полифенолов (Pizarro et al., 2016; Hurrell, 2021). Таким образом, биодоступность железа из рациона зависит от баланса между ингибиторами и усилителями всасывания железа.

В ходе сравнения эффективности использования в питании детей 8–15 лет в течение 6 недель пищевых продуктов (напиток, сироп, булочка), содержащих 12 витаминов и железо, в качестве критериев использовали оценку клинического состояния, показатели обеспеченности витаминами и железом (гемоглобин), процент лиц с недостаточностью этих микронутриентов (Трофименко и др., 2005). Жидкие формы содержали железа аммония цитрат, а булочка – элементное железо, что обеспечивало дополнительное суточное потребление 10, 5,6 и 5 мг железа. Включение в рацион детей всех продуктов привело к сокращению перечня выявляемых микросимптомов полигиповитаминозов и снижению их выраженности. Употребление напитка привело к нормализации эритроцитарных индексов, а употребление сиропа

практически не отразилось на показателях гемограммы. Включение в рацион булочки способствовало менее выраженному улучшению показателей обеспеченности железом, возможно, вследствие более низкой дозы этого микроэлемента. Включение в питание детей жидких форм обогащенных продуктов привело к усилению процессов перекисного окисления, о чем свидетельствовало повышение уровня малонового альдегида в плазме крови детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение свойств и биологической активности ряда соединений железа позволяет сделать вывод о ряде несомненных преимуществ применения для обогащения пищевых продуктов хелата бисглицината железа по сравнению с другими формами железа.

Бисглицинат железа состоит из двух молекул глицина, хелатированных с ионом двухвалентного железа (Fe^{2+}) и всасывается слизистой оболочкой тонкой кишки в неизменном виде. После всасывания под воздействием цитоплазматических ферментов клеток кишечника происходит высвобождение свободного железа и поступление его в кровь. Таким образом, контакт свободных ионов железа со слизистой оболочкой гастроинтестинального тракта отсутствует, что обеспечивает его хорошую переносимость.

Безопасность использования в пищевой промышленности хелата бисглицината железа подтверждена Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов (EFSA) и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

Благодаря всасыванию хелата бисглицината железа в неизменном виде, отсутствует контакт свободного железа не только со слизистой оболочкой желудка, но и с пищевыми ингибиторами абсорбции железа (молочными продуктами, чаем, кофе и др.). Поэтому хелатное железо можно применять независимо от приема пищи.

ЛИТЕРАТУРА

- Волкова С.А., Маянский Н.А., Боровков Н.Н., Балабанов А.С., Егорова Т.В., Подсосова Е.В., Торшакова Г.А. Показатели гемограммы у взрослого работающего населения. Гематология и трансфузиология. 2008; 53(1): 21–27.
- 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.
- Коденцова В.М., Погожева А.В. Группы риска множественного дефицита витаминов и минеральных веществ среди населения. Клиническое питание и метаболизм. 2020; 1(3): 34–40.
- Коденцова В.М., Рисник Д.В. Микронутриентные метаболические сети и множественный дефицит микронутриентов: обоснование преимуществ витаминно-минеральных комплексов. Микроэлементы в медицине. 2020; 21(4): 3–20.
- Новинюк Л.В., Кукин М.Ю. Соли лимонной и молочной кислот для обогащения пищевых продуктов железом и магнием. Пищевая промышленность. 2011; 2: 22–23.

Другим важным преимуществом хелата бисглицината железа является более высокая биодоступность – практически в 4 раза больше, чем у сульфата железа. Это можно объяснить наличием двух путей абсорбции – связыванием с двумя типами рецепторов. Первый тип рецепторов DMТ1, расположенных в двенадцатиперстной кишке, предназначен для солей железа. Второй тип рецепторов РЕРТ1, расположенных по всей поверхности тонкой кишки, предназначен для связывания пептидов. Наличие в составе хелата бисглицината железа аминокислоты глицина позволяет связываться с этим типом рецепторов. В результате всасывание этого соединения существенно увеличивается.

Хотя прямого сравнения всасывания гемового железа и бисглицината в доступной научной литературе нет, бисглицинат является одной из самых легко усвояемых форм железа в органической форме, при этом он не имеет нежелательных эффектов, которые присущи металлическому железу и неорганическим формам железа (плохая переносимость, дефекты органолептики, удаление при прохождении контроля металлопримесей в технологической цепочке производства пищевых продуктов).

Вместе с тем важно иметь в виду, что всасывание железа из обогащенного продукта в значительной степени определяется составом пищи.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта 19-76-30014 Фундаментальные исследования паттернов питания человека как основа перспективных технологий производства пищевых продуктов заданного состава и свойств для реализации стратегии здорового питания и профилактики социально значимых заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(4): 28–36.

Трофименко А.В., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Сравнительная оценка эффективности использования в питании детей обогащенных витаминами и железом пищевых продуктов и витаминно-минеральных комплексов. Педиатрия. 2005; 1: 52–58.

Bagna R., Spada E., Mazzone R., Saracco P., Boetti T., Cester E.A., Cester E.A., Bertino E., Coscia A. Efficacy of supplementation with iron sulfate compared to iron bisglycinate chelate in preterm infants. *Curr Pediatr Rev.* 2018; 14(2): 123–129. DOI: 10.2174/1573396314666180124101059.

Baumgartner J., Winkler H.C., Zandberg L., Tuntipopipat S., Mankong P., Bester C., Hilty F., Zeevaart J.R., Gowachirapant S., Zimmermann M.B. Iron from nanostructured ferric phosphate: absorption and biodistribution in mice and bioavailability in iron deficient anemic women. *Sci Rep.* 2022; 12: 2792. DOI: 10.1038/s41598-022-06701-x.

Bovell-Benjamin A.C., Viteri F.E., Allen L.H. Iron absorption from ferrous bisglycinate and ferric trisglycinate in whole maize is regulated by iron status. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(6): 1563–1569.

Bumrungpert A., Pavadhgul P., Piromsawadi T., Mozafari M.R. Efficacy and safety of ferrous bisglycinate and folic acid in the control of iron deficiency in pregnant women: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients.* 2022; 14(3): 452. DOI: 10.3390/nu14030452.

Eilander A., Funke O.M., Moretti D., Zimmermann M.B., Owojuyigbe T.O., Blonk C., Murray P., Duchateau G.S. High bioavailability from ferric pyrophosphate-fortified bouillon cubes in meals is not increased by sodium pyrophosphate: a stable iron isotope study in young Nigerian women. *J Nutr.* 2019; 149(5): 723–729. DOI: 10.1093/jn/nxz003.

Ferrari P., Nicolini A., Manca M.L., Rossi G., Anselmi L., Conte M., Carpi A., Bonino F. Treatment of mild non-chemotherapy-induced iron deficiency anemia in cancer patients: Comparison between oral ferrous bisglycinate chelate and ferrous sulfate. *Biomed. Pharmacother.* 2012; 66(6): 414–418.

Henare S.J., Nur Singh N., Ellis A.M., Moughan P.J., Thompson A.K., Walczyk T. Iron bioavailability of a casein-based iron fortificant compared with that of ferrous sulfate in whole milk: A randomized trial with a crossover design in adult women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 110(6): 1362–1369. DOI: 10.1093/ajcn/nqz237.

Hurrell R.F., Trinidad T.P., Mallillin A.C., Sagum R.S., Foman J.T., Li Q., Zeder C., Kastenmayer P., Rytz A., Sabatier M., Egli I. Iron bioavailability from ferrous ammonium phosphate, ferrous sulfate, and ferric pyrophosphate in an instant milk drink – a stable isotope study in children. *Nutrients.* 2022; 14(8): 1640. DOI: 10.3390/nu14081640.

Hurrell R.F. Ensuring the efficacious iron fortification of foods: A Tale of Two Barriers *Nutrients.* 2022; 14(8): 1609. DOI: 10.3390/nu14081609.

Hurrell R.F. Iron Fortification Practices and Implications for Iron Addition to Salt. *J. Nutr.* 2021; 151(Suppl 1): 3S–14S. DOI: 10.1093/jn/nxaa175.

Husmann F.M., Stierli L., Bräm D.S., Zeder C., Krämer S.D., Zimmermann M.B., Herter-Aeberli I. Kinetics of iron absorption from ferrous fumarate with and without galacto-oligosaccharides determined from stable isotope appearance curves in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 115(3): 949–957. DOI: 10.1093/ajcn/nqab361.

Kumari A., Chauhan A.K. Iron nanoparticles as a promising compound for food fortification in iron deficiency anemia: a review. *J. Food Sci. Technol.* 2021; 1–17. DOI: 10.1007/s13197-021-05184-4.

Li Y., Jiang H., Huang G. Protein hydrolysates as promoters of non-haem iron absorption. *Nutrients.* 2017; 9(6): 609. DOI: 10.3390/nu9060609.

Nowosad K., Sujka M. The use of iron-enriched yeast for the production of flatbread. *Molecules.* 2021; 26(17): 5204. DOI: 10.3390/molecules26175204.

Olivares M., Pizarro F., Pineda O., Name J.J., Hertrampf E., Walter T. Milk inhibits and ascorbic acid favors ferrous bisglycinate chelate bioavailability in humans. *J. Nutr.* 1997; 127: 1407.

Pineda O., Ashmead H.D., Perez J.M., Ponce-Lemus C. Effectiveness of iron amino acid chelate on the treatment of iron deficiency anemia in adolescents. *J. Appl. Nutr.* 1994; 46: 2.

Pineda O. Iron bis-glycine chelate competes for the non heme-iron absorption pathway. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 495–496.

Pineda O., Ashmead H.D. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bisglycinate chelate. *Nutrition.* 2001; 17(5): 381–384.

Piskin E., Cianciosi D., Gulec S., Tomas M., Capanoglu E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega.* 2022; 7(24): 20441–20456. DOI: 10.1021/acsomega.2c01833.

Pizarro F., Olivares M., Valenzuela C., Brito A., Weinborn V., Flores S., Arredondo M. The effect of proteins from animal source foods on heme iron bioavailability in humans. *Food Chemistry.* 2016; 196: 733–738. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.10.012.

Sabatier M., Grathwohl D., Beaumont M., Groulx K., Guignard L.F., Kastenmayer P., Dubascoux S., Richoz J., Habeych E., Zeder C., Moretti D., Zimmermann M.B. The bioavailability of iron picolinate is comparable to iron sulfate when fortified into a complementary fruit yogurt: a stable iron isotope study in young women. *Eur. J. Nutr.* 2020; 59(4): 1371–1378. DOI: 10.1007/s00394-019-01989-4.

Vasconcelos A.R., Valzachi Rocha Maluf M.C. Iron bisglycinate chelate and polymaltose iron for the treatment of iron deficiency anemia: a pilot randomized trial. *Current Pediatric Reviews.* 2018; 14(4): 261–268. DOI: 10.2174/1573396314666181002170040.

Zargarani M., Saadat E., Dinarvand R., Sharifzadeh M., Dorkoosh F. Preparation and bioavailability analysis of ferrous bis alanine chelate as a new micronutrient for treatment of iron deficiency anemia. *Adv Pharm Bull.* 2016; 6(3): 407–413. DOI: 10.15171/apb.2016.053.

Zhuo Z., Fang S., Yue M., Zhang Y., Feng J. Kinetics absorption characteristics of ferrous glycinate in SD rats and its impact on the relevant transport protein. *Biological trace element research.* 2014; 158(2): 197–202.

IRON COMPOUNDS FOR FOOD FORTIFICATION: COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY

V.M. Kodentsova¹, D.V. Risnik², V.V. Bessonov¹

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety,
Ustyinskiy proezd, d. 2/14, 109240 Moscow, Russian Federation

² Faculty of Biology, Moscow State University M.V. Lomonosov,
Lenin Mountains, 1, p. 12, 119234 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT. The alimentary factor still remains one of the main factors in the development of iron deficiency states. Food fortification with iron is considered the most cost-effective approach to reduce the prevalence of iron deficiency. Iron compounds used for food fortification should be selected on the basis of their high bioavailability and minimal potential to cause unacceptable changes in the consumer qualities of the food product. The search for iron compounds that are both effective for the correction of iron deficiency and have acceptable technological properties remains an urgent problem. Various iron compounds are characterized by different solubility in water and gastric juice, have different bioavailability for the body, and the ability to cause peroxidation in the product. The purpose of the study was to select, based on a comparison of the properties of various iron compounds, a compound that has the maximum clinical effect on improving iron status and the minimum effect on the properties of the fortified food product. Ferrous bisglycinate is highly soluble in water, the bioavailability of iron from it (inclusion into erythrocytes) is 3-4 times higher than that of ferrous sulfate used as a reference standard. Usage of iron bisglycinate at lower doses improves hematological parameters is achieved than when using ferrous sulfate. Comparison of the properties and effectiveness of a number of iron compounds leads to the conclusion about the undoubted advantages of using iron bisglycinate chelate for food enrichment in comparison with other forms of iron.

KEYWORDS: iron, bioavailability, iron bisglycinate chelate, solubility, efficacy.

REFERENCES

- Volkova S.A., Mayansky N.A., Borovkov N.N., Balabanov A.S., Egorova T.V., Podsova E.V., Torshakova G.A. Hemogram values in working adult population. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2008; 53(1): 21–27 (in Russ.).
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Khadzhdidis A.K. Analysis of the molecular mechanisms of the effects of iron (II), copper, manganese in the pathogenesis of iron deficiency anemia. *Clinical pharmacology and pharmacoeconomics*. 2010; (1): 1–9 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Pogozheva A.V. Risk groups for multiple vitamin and mineral deficiencies in the population. *Clinical nutrition and metabolism*. 2020; 1(3): 34–40. doi: 10.17816/clinutr48744 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Risnik D.V. Micronutrient metabolic networks and multiple micronutrient deficiency: a rationale for the advantages of vitamin-mineral supplements. *Microelements in medicine*. 2020; 21(4): 3–20. doi: 10.19112/2413-6174-2020-21-4-3-20 (in Russ.).
- Novinyuk L.V., Kukin M.Yu. Salts of citric and lactic acids for the enrichment of food products with iron and magnesium. *Food industry*. 2011; (2): 22–23 (in Russ.).
- Resolution of the council of experts on iron deficiency anemia in women. *Obstetrics and gynecology. News. Views. Education*. 2020; 8(4): 28–36. doi: 10.24411/2303-9698-2020-14004 (in Russ.).
- Trofimenko A.V., Vrjesinskaya O.A., Kodentsova V.M. Food products enriched by vitamins and iron and vitamin-mineral complexes – comparative efficacy of their usage in children feeding. *Journal “Pediatria” named after G.N. Speransky*. 2005; 1: 52–58 (in Russ.).
- Bagna R., Spada E., Mazzone R., Saracco P., Boetti T., Cester E.A., Bertino E., Coscia A. Efficacy of supplementation with iron sulfate compared to iron bisglycinate chelate in preterm infants. *Curr Pediatr Rev*. 2018; 14(2): 123–129. DOI: 10.2174/1573396314666180124101059.
- Baumgartner J., Winkler H.C., Zandberg L., Tuntipopipat S., Mankong P., Bester C., Hilty F., Zeevaart J.R., Gowachirapant S., Zimmermann M.B. Iron from nanostructured ferric phosphate: absorption and biodistribution in mice and bioavailability in iron deficient anemic women. *Sci Rep*. 2022; 12: 2792. DOI: 10.1038/s41598-022-06701-x.
- Bovell-Benjamin A.C., Viteri F.E., Allen L.H. Iron absorption from ferrous bisglycinate and ferric trisglycinate in whole maize is regulated by iron status. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(6): 1563–1569.
- Bumrungpert A., Pavadhgul P., Piromsawadi T., Mozafari M.R. Efficacy and safety of ferrous bisglycinate and folic acid in the control of iron deficiency in pregnant women: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2022; 14(3): 452. DOI: 10.3390/nu14030452.
- Eilander A., Funke O.M., Moretti D., Zimmermann M.B., Owojuyigbe T.O., Blonk C., Murray P., Duchateau G.S. High bioavailability from ferric pyrophosphate-fortified bouillon cubes in meals is not increased by sodium pyrophosphate: a stable iron isotope study in young Nigerian women. *J Nutr*. 2019; 149(5): 723–729. DOI: 10.1093/jn/nxz003.
- Ferrari P., Nicolini A., Manca M.L., Rossi G., Anselmi L., Conte M., Carpi A., Bonino F. Treatment of mild non-chemotherapy-induced iron deficiency anemia in cancer patients: Comparison between oral ferrous bisglycinate chelate and ferrous sulfate. *Biomed. Pharmacother*. 2012; 66(6): 414–418.

- Henare S.J., Nur Singh N., Ellis A.M., Moughan P.J., Thompson A.K., Walczyk T. Iron bioavailability of a casein-based iron fortificant compared with that of ferrous sulfate in whole milk: A randomized trial with a crossover design in adult women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 110(6): 1362–1369. DOI: 10.1093/ajcn/nqz237.
- Hurrell R.F., Trinidad T.P., Mallillin A.C., Sagum R.S., Foman J.T., Li Q., Zeder C., Kastenmayer P., Rytz A., Sabatier M., Egli I. Iron bioavailability from ferrous ammonium phosphate, ferrous sulfate, and ferric pyrophosphate in an instant milk drink – a stable isotope study in children. *Nutrients.* 2022; 14(8): 1640. DOI: 10.3390/nu14081640.
- Hurrell R.F. Ensuring the efficacious iron fortification of foods: A Tale of Two Barriers *Nutrients.* 2022; 14(8): 1609. DOI: 10.3390/nu14081609.
- Hurrell R.F. Iron Fortification Practices and Implications for Iron Addition to Salt. *J. Nutr.* 2021; 151(Suppl 1): 3S–14S. DOI: 10.1093/jn/nxaa175.
- Husmann F.M., Stierli L., Bräm D.S., Zeder C., Krämer S.D., Zimmermann M.B., Herter-Aeberli I. Kinetics of iron absorption from ferrous fumarate with and without galacto-oligosaccharides determined from stable isotope appearance curves in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 115(3): 949–957. DOI: 10.1093/ajcn/nqab361.
- Kumari A., Chauhan A.K. Iron nanoparticles as a promising compound for food fortification in iron deficiency anemia: a review. *J. Food Sci. Technol.* 2021; 1–17. DOI: 10.1007/s13197-021-05184-4.
- Li Y., Jiang H., Huang G. Protein hydrolysates as promoters of non-haem iron absorption. *Nutrients.* 2017; 9(6): 609. DOI: 10.3390/nu9060609.
- Nowosad K., Sujka M. The use of iron-enriched yeast for the production of flatbread. *Molecules.* 2021; 26(17): 5204. DOI: 10.3390/molecules26175204.
- Olivares M., Pizarro F., Pineda O., Name J.J., Hertrampf E., Walter T. Milk inhibits and ascorbic acid favors ferrous bis-glycinate chelate bioavailability in humans. *J. Nutr.* 1997; 127: 1407.
- Pineda O., Ashmead H.D., Perez J.M., Ponce-Lemus C. Effectiveness of iron amino acid chelate on the treatment of iron deficiency anemia in adolescents. *J. Appl. Nutr.* 1994; 46: 2.
- Pineda O. Iron bis-glycine chelate competes for the non heme-iron absorption pathway. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 495–496.
- Pineda O., Ashmead H.D. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. *Nutrition.* 2001; 17(5): 381–384.
- Piskin E., Cianciosi D., Gulec S., Tomas M., Capanoglu E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega.* 2022; 7(24): 20441–20456. DOI: 10.1021/acsomega.2c01833.
- Pizarro F., Olivares M., Valenzuela C., Brito A., Weinborn V., Flores S., Arredondo M. The effect of proteins from animal source foods on heme iron bioavailability in humans. *Food Chemistry.* 2016; 196: 733–738. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.10.012.
- Sabatier M., Grathwohl D., Beaumont M., Groulx K., Guignard L.F., Kastenmayer P., Dubascoux S., Richoz J., Habeych E., Zeder C., Moretti D., Zimmermann M.B. The bioavailability of iron picolinate is comparable to iron sulfate when fortified into a complementary fruit yogurt: a stable iron isotope study in young women. *Eur. J. Nutr.* 2020; 59(4): 1371–1378. DOI: 10.1007/s00394-019-01989-4.
- Vasconcelos A.R., Valzachi Rocha Maluf M.C. Iron bisglycinate chelate and polymaltose iron for the treatment of iron deficiency anemia: a pilot randomized trial. *Current Pediatric Reviews.* 2018; 14(4): 261–268. DOI: 10.2174/1573396314666181002170040.
- Zargaran M., Saadat E., Dinarvand R., Sharifzadeh M., Dorkoosh F. Preparation and bioavailability analysis of ferrous bis alanine chelate as a new micronutrient for treatment of iron deficiency anemia. *Adv Pharm Bull.* 2016; 6(3): 407–413. DOI: 10.15171/apb.2016.053.
- Zhuo Z., Fang S., Yue M., Zhang Y., Feng J. Kinetics absorption characteristics of ferrous glycinate in SD rats and its impact on the relevant transport protein. *Biological trace element research.* 2014; 158(2): 197–202.