

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-84-89>

Связь дефицита железа и аллергических заболеваний

Мельникова И. Ю., Чистякова В. Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, (Кирочная ул., д. 41, Санкт-Петербург, 195067, Россия)

Для цитирования: Мельникова И. Ю., Чистякова В. Ю. Связь дефицита железа и аллергических заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 226 (6): 84–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-84-89

✉ Для переписки:
**Мельникова
Ирина Юрьевна**
melnikovai@yandex.ru

Мельникова Ирина Юрьевна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии
Чистякова Вера Юрьевна, к. м. н., доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии

Резюме

Одним из наиболее важных микроэлементов человеческого организма является железо. Этот микроэлемент — наиболее распространенный на земле, при этом около трети населения мира страдает от дефицита железа. По данным ВОЗ частота распространения железодефицита в популяции может колебаться от умеренной — 5–19,9%, до высокой — более 40%. Основными причинами дефицита железа являются: недостаточное поступление с пищей, нарушение его усвоения или патологические потери. Аллергические заболевания, могут быть причиной формирования дефицита железа в результате возникновения всех вышеперечисленных причин. В настоящий момент связь дефицита железа и развития аллергических реакций исследуется. Известно, что функциональный дефицит железа способствует развитию аллергии и усугубляет течение симптомов у людей, страдающих аллергией. В данной статье мы суммируем данные по влиянию дефицита железа на иммунные процессы человеческого организма и предрасположенности к формированию атопии.

Ключевые слова: дефицит железа, аллергия, атопия, гепсидин, макрофаги, дети

EDN: XHLRAS

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-84-89>

The relationship between iron deficiency and allergic diseases

I. Yu. Melnikova, V. Yu. Chistyakova

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, (41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russia)

For citation: Melnikova I. Yu., Chistyakova V. Yu. The relationship between iron deficiency and allergic diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 226 (6): 84–89. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-84-89

✉ *Corresponding
author:*

Irina Yu. Melnikova
melnikovai@yandex.ru

Irina Yu. Melnikova, MD, PhD, DSc. Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology;
ORCID: 0000–0002–1284–5890, SPIN: 8053–1512

Vera Yu. Chistyakova, MD, Ph D. Docent of Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology;
ORCID: 0000–0002–1132–1155, SPIN: 2499–3927

Summary

One of the most important trace elements of the human body is iron. This trace element is the most common on earth, with about a third of the world's population suffering from iron deficiency. According to WHO, the incidence of iron deficiency in the population can range from moderate — 5–19.9%, to high—more than 40%. The main causes of iron deficiency are: insufficient intake from food, impaired absorption or pathological losses. Allergic diseases can cause the formation of iron deficiency as a result of all of the above causes. At the moment, the relationship between iron deficiency and the development of allergic reactions is being investigated. It is known that functional iron deficiency contributes to the development of allergies and exacerbates the course of symptoms in people with allergies. In this article, we summarize the data on the effect of iron deficiency on the immune processes of the human body and predisposition to the formation of atopy.

Key words: iron deficiency, allergy, atopy, hepcidin, macrophages, children

Введение

Железо является важным микроэлементом, используемым почти во всех аспектах нормального функционирования клеток. Всем клеткам требуется железо для пролиферации, для биосинтеза и восстановления ДНК, функции белка и развития клеточного цикла, а также в качестве кофактора для различных клеточных процессов. У людей железо имеет решающее значение для широкого спектра биологических процессов, поскольку оно позволяет транспортировать кислород, участвует в энергетическом обмене и необходимо для функционирования здоровой иммунной системы.

Дефицит железа может быть абсолютным или функциональным, хотя существуют и комбинации. При абсолютном дефиците железа организму приходится справляться с повышенной потребностью в железе (например, во время роста, при кровотечениях или инфекциях), которая не может быть в достаточной мере компенсирована абсорбцией железа с пищей и высвобождением переработанного железа из стареющих эритроцитов макрофагами [1]. При

функциональном дефиците железа в организме имеется достаточный запас железа в виде, нагруженного железом ферритина в печени, селезенке и костном мозге, но транспортировка железа приостановлена и/или нарушена.

Роль влияния дефицита железа, в том числе пренатального, на течение аллергических заболеваний в настоящее время активно исследуется, но результаты достаточно неоднозначны.

Многочисленные исследования подтверждают факт влияния дефицита железа на развитие аллергических процессов в организме человека. Понимание процессов усугубления течения аллергических реакций на фоне дефицита железа, которые в свою очередь приводят к усилению формирования полидефицитных состояний, позволяют врачам своевременно диагностировать и корректировать железодефицит у детей, страдающих аллергическими заболеваниями, тем самым влияя на разрыв сформированного порочного круга и улучшая состояние и качество жизни пациента.

Материалы и методы

Проанализированы научные исследования, опубликованные на портале PubMed, Elibrary, по ключевым словам: дефицит железа, аллергия, атопия,

гепсидин, макрофаги. В выборку вошли одноцентровые, рандомизированные исследования и метаанализы.

Результаты

В организме человека массой 80 кг содержится примерно 4 г железа. Железо гемоглобина составляет примерно 60% от общего количества железа, подавляющее большинство которого находится в циркулирующих эритроцитах [2]. Большая часть остаточного железа хранится в печени в составе ферритина (≈ 1 г). С иммунологической точки зрения интересно отметить, что следующими по величине запасами железа являются макрофаги ($\approx 0,6$ г) в селезенке, печени и костном мозге [3]. Около 0,3 г железа хранится в виде миоглобина мышц. По оценкам, все другие клеточные железосодержащие белки и ферменты связывают в общей сложности примерно 0,08 г железа, этот негемовый пул железа является важнейшим для развития органов и систем, в том числе иммунной системы, но никак не индексируется биохимическими маркерами [4]. У здоровых людей от 5 до 10% железа сыворотки крови обеспечивается за счет всасывания пищевого железа в кишечнике, а остальная часть представляет собой преимущественно железо, рециркулируемое из моноцитов и макрофагов печени, жировой ткани, костного мозга, селезенки и лимфатических узлов.

В обычных условиях абсорбция железа с пищей происходит через двухвалентный транспортер ионов металлов 1 (Dmt1) при восстановлении трехвалентного железа в его двухвалентную форму аскорбиновой кислотой или дуоденальным цитохромом b (Dcytb) и транспортером гема (Hcp1) в форме гема. Железо высвобождается в кровоток из макрофагов,

рециркулирующих стареющих эритроцитов с помощью гемоксигеназы 1 (HO1) и из энтероцитов (пищевое железо) через экспортер железа ферропортина (Fpn1) в форме Fe(II) [5]. Впоследствии церулоплазмин или мембраносвязанный гепестин окисляет железо до Fe(III) для транспорта с помощью трансферрина. Внутриклеточные концентрации железа регулируются регуляторными белками железа (Irf1/2). Связывание этих белков с железом приводит к транскрипции трансферрина и ферритина. Кроме того, снижение содержания кислорода может активировать фактор, индуцируемый гипоксией, что приводит к транскрипции трансферрина и его рецептора. При воспалении не только гепсидин, но и врожденные белки, такие как липокалин 2 (Lcn2) и ферритин, высвобождаются в кровоток. Гепсидин связывается с ферропортином, тем самым инициируя его деградацию и приводя к цитоплазматическому накоплению железа.

Влияние железа на иммунную систему человека очень велико. Железо необходимо для многих ферментов, генерирующих перекись и закись азота [6], и регулирует рост клеток, дифференцировку клеток и продукцию цитокинов. Железо может активировать протеинкиназу C, что приводит к фосфорилированию соединений, регулирующих пролиферацию клеток. Кроме того, оно необходимо для активности миелопероксидазы для образования гидроксильных радикалов, позволяющих нейтрофилам эффективно уничтожать бактерии [7]. Таким образом, любой дисбаланс гомеостаза железа в сторону дефицита

или перегрузки имеет далеко идущие иммунологические последствия.

Макрофаги — это иммунные клетки, которые, как известно, хранят железо. Причиной высокого содержания железа в макрофагах является их ключевая роль в системной рециркуляции железа, когда стареющие эритроциты элиминируются преимущественно макрофагами селезенки [8].

Макрофаги представляют собой гетерогенные популяции, которые поляризуются, в зависимости от сигналов микросреды, на классически активированные (или M1) и альтернативно активированные (или M2) макрофаги. Эти две популяции функционально различны: клетки M1 проявляют мощные антимикробные свойства и способствуют ответу Th1, в то время как клетки M2 поддерживают эффекторные функции, связанные с Th2 [9]. При этом классически активированные макрофаги M1 характеризуются секрецией воспалительных цитокинов, содержат высокие уровни железа [10], в то время как альтернативно активированные макрофаги M2, обычно находящиеся в тканях, обладают иммунорегуляторными функциями, имеют более низкое содержание железа и участвуют в реакциях Th2 и в процессах заживления ран. Исследования показали, что макрофаги M1 не так подвержены влиянию дефицита железа, как макрофаги M2. Клетки M2 играют ключевую роль в поддержании ангиогенеза, заживлении ран и росте опухоли [11, 12]. Эти функции связаны с их способностью снабжать заживающие ткани питательными веществами, включая железо. В условиях железодефицита железо не может распределяться противовоспалительными макрофагами, изменяя их фенотип в сторону более воспалительного состояния.

Дефицит железа, как правило, не влияет на фагоцитоз макрофагов, хотя бактерицидная активность макрофагов и страдает. Нейтрофилы в условиях дефицита железа проявляют ослабленную или более низкую килизирующую активность из-за сниженной активности миелопероксидазы и сниженной подвижности к воспаленным участкам. Точно так же клетки киллеры (NK-клетки) проявляют более низкую активность из-за сниженной дифференцировки и пролиферации в условиях ограниченного содержания железа.

Нейтрофилы, моноциты/макрофаги и NK-клетки используют железо для борьбы с патогенами. Во время внутриклеточной инфекции они высвобождают нагруженный железом лактоферрин в свои фагоцитарные вакуоли, где двухвалентное железо действует как катализатор реакции Габера-Вейсса, генерируя активные формы кислорода (АФК) [13]. Следовательно, в условиях дефицита железа образование АФК и бактерицидное уничтожение нарушаются.

Важным аспектом дефицита железа является то, что уменьшение числа эритроцитов часто сопровождается увеличением популяции лейкоцитов, в которой, в частности, значительно увеличивается популяция лимфоцитов [14]. Однако в лимфоцитах, особенно в клетках CD4+, соотношение CD4/CD8 снижено [15].

Дефицит железа больше влияет на иммунные клетки Th1, чем на Th2. Железо играет

важную роль в метаболических и окислительно-восстановительных реакциях при пролиферации и эффекторных функциях Т-лимфоцитов. Основным путем поглощения железа во время развития Т- и В-лимфоцитов происходит через рецепторы трансферрина (TfR). Фаза пролиферации Т-клеток зависит от поступления железа. Активация Т-клеток приводит к экспрессии TfR через IL2-зависимый путь, что облегчает поглощение железа. Известно, что доступность железа по-разному модулирует пролиферацию различных Th-клеток. Th1-клетки, обычно связанные с воспалением, имеют более низкий пул железа, и активация Th1-клеток может быть легко заблокирована путем ингибирования захвата железа через TfR и/или дефероксамин, тогда как Th2-клетки, по-видимому, содержат большее количество железа в предположительно менее лабильном и менее хелатообразующем пуле, на который лишь частично влияет блокирование TfR и/или дефероксамина [16]. Таким образом, в условиях дефицита железа синтез ДНК ингибируется в клетках Th1, а в клетках Th2 сохраняется. В соответствии с этими экспериментами было обнаружено, что Th1-ассоциированные цитокины IFN- γ и опосредованная IL-12/IL-18 пролиферация сильно зависят от хелаторов железа, тогда как Th2-ассоциированные цитокины IL-13, опосредуемые IL-4, были устойчивы к сильнодействующим хелаторам железа [17].

Таким образом, вероятно, что ограниченный запас железа у детей с аллергией будет способствовать развитию Th2-окружения, тем самым подготавливая к последующей аллергической сенсибилизации.

Дефицит железа также влияет на В-клетки, продуцирующие антитела, поскольку фермент, ответственный за переключение класса антител и созревание аффинности, индуцированная активацией цитидиндезаминаза (AID), активируется в условиях дефицита железа, в то время как двухвалентное железо специфически ингибирует этот фермент за счет подавления процесса рекомбинации ДНК, тем самым влияя на переключение класса иммуноглобулинов и приводя к уменьшению количества различных антител, таких как IgG1, IgG3 и IgA [18].

Таким образом, дефицит железа может способствовать переключению класса IgE в присутствии Th2-ассоциированных цитокинов, таких как IL-4 и IL-13. Хотя пролиферация и дифференцировка плазматических клеток не затрагиваются, фермент AID, ответственный за переключение класса, может быть активен в условиях дефицита железа [18]. Следствием дефицита железа является переключение класса антител на IgE, поскольку дефицит железа одновременно способствует созданию среды Th2.

Железодефицит влияет так же на функцию тучных клеток. Тучные клетки являются важными эффекторными клетками в запуске IgE-опосредованных аллергических реакций, и препятствование высвобождению тучных клеток является стратегией лечения аллергии. Известно, что после праймирования IgE и антигенами тучные клетки перед дегрануляцией накапливают Fe(III) [19]. Внутрикожное введение десфериксамина, хелатора железа, используемого в клиниках для лечения перегрузки железом, истощает ткани и резидентные

тучные клетки железа, что приводит к высвобождению гистамина и образованию волдырей [20]. И наоборот, доставка железа через трансферрин, лактоферрин или даже насыщенный железом бета-лактоглобулин (holoBLG) ингибирует активацию тучных клеток [21, 22].

С учетом вышеперечисленных процессов можно понять, что дефицит железа может оказывать влияние на течение аллергических заболеваний у детей.

В настоящее время в мире увеличивается частота распространения аллергических заболеваний. По данным ВОЗ, с 2001 по 2010 год число больных аллергией в мире увеличилось на 20%. К 2025 году страдать от этого недуга будет уже 50% мирового населения — прогнозируют в ВОЗ. По данным ФМБА, частота аллергических заболеваний в российской популяции колеблется от 17,5% до 30%. По данным РААКИ, рейтинг аллергических заболеваний по обращаемости в нашей стране выглядит следующим образом: бронхиальная астма (37,2%), аллергический ринит (26,60%), аллергический риноконъюнктивит (16%), атопический дерматит (11,76%), лекарственная аллергия (8,26%), пищевая аллергия (6,95%), инсектная аллергия (1,51%).

В основе развития аллергии лежит сдвиг иммунного баланса в сторону Th2 и гиперпродукция аллерген-специфических Ig E.

Железодефицитная анемия во время беременности связана с недостаточным снабжением плода кислородом и питанием, что увеличивает риск преждевременных родов и низкой массы тела при рождении [23–26]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что преждевременные роды и низкая масса тела при рождении могут влиять на функцию легких у потомства и развитие аллергических заболеваний в детстве [27–31]. Кроме того, недавнее

исследование показало, что низкая концентрация железа препятствует передаче сигналов рецептора интерферона (IFN)- γ , что является ключевым фактором для предотвращения аллергии [32]. Учитывая эти факты, низкий уровень железа у матери может влиять на развитие неблагоприятных исходов у детей, включая аллергию. На сегодняшний день в нескольких эпидемиологических исследованиях изучалась роль материнского статуса железа как фактора, влияющего на развитие аллергических заболеваний у потомства, и результаты были противоречивыми [29, 33–36]. В части исследований была показана связь пренатального дефицита железа с развитием атопии у детей [37–40]. В то же время существуют исследования, в которых данная связь не обнаружена [36]. Была выявлена связь со снижением запасов железа у плода и последующей эозинофилией у детей и взрослых [40, 41].

Влияние пренатальных запасов железа на развитие атопических заболеваний требует дальнейших исследований. Является ли это результатом чрезмерного иммунного ответа, при котором функциональный дефицит железа становится абсолютным, или же абсолютный дефицит железа закладывает основу для возникновения аллергии, еще предстоит определить. В то же время неоспоримо влияние железа на иммунную систему в постнатальном периоде.

Многочисленные исследования показывают высокую распространенность железодефицитной анемии и железодефицитных состояний у детей с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой [42–51]. При этом была показана связь развития ЖДА с элиминационной диетой.

Влияние дефицита железа на течение аллергических заболеваний в настоящий момент активно изучается.

Заключение

Железо является микроэлементом, необходимым для транспорта кислорода, клеточного дыхания, а также для участия в иммунной регуляции. Его поступление и утилизация строго контролируется.

Иммунный ответ различается в зависимости от статуса железа человека. При ограниченном снабжении железом увеличивается пул Th2-клеток, из-за их большего внутриклеточного пула железа и секретируются IL-4 и IL-13. Макрофаги M2 будут дифференцироваться в аллергический подтип, дополнительно обеспечивая среду для Th2-клеток. В-клетки в присутствии IL-4 и IL-13 индуцируют переключение синтеза классов иммуноглобулинов на Ig E. Напротив, при достаточном снабжении

железом макрофаги могут высвобождать липокалин-2, клетки Th1 будут увеличиваться, секретируя IFN- γ и TNF- α , а В-клетки будут генерировать антитела Ig G.

Доказано, что абсолютный и функциональный дефицит железа не только способствует развитию аллергии, но и может привести к усилению клинических симптомов у пациентов с аллергией.

У людей с атопией часто возникают полидефицитные состояния, в том числе дефицит железа, что влияет на их иммунную систему и делает клетки сверхчувствительными. Следовательно, дефицит железа приводит в состояние боевой готовности весь организм, влияя тем самым на развитие аллергических процессов.

Литература | References

1. Nairz M., Weiss G. Iron in infection and immunity. *Mol Aspects Med.* 2020 Oct;75:100864. doi: 10.1016/j.mam.2020.100864.
2. Muckenthaler M. U., Rivella S., Hentze M. W., Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell.* 2017 Jan 26;168(3):344–361. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.034.
3. Dutt S., Hamza I., Bartnikas T. B. Molecular Mechanisms of Iron and Heme Metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2022 Aug 22;42:311–335. doi: 10.1146/annurev-nutr-062320-112625.
4. Sukhbaatar N., Weichhart T. Iron Regulation: Macrophages in Control. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018 Dec 14;11(4):137. doi: 10.3390/ph11040137.

5. Papanikolaou G., Pantopoulos K. Systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *IUBMB Life*. 2017 Jun;69(6):399–413. doi: 10.1002/iub.1629.
6. Beard J.L. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2S-2):568S–579S; discussion 580S. doi: 10.1093/jn/131.2.568S.
7. Rak K., Styczyńska M., Godyla-Jabłoński M., Bronkowska M. Some Immune Parameters of Term Newborns at Birth Are Associated with the Concentration of Iron, Copper and Magnesium in Maternal Serum. *Nutrients*. 2023 Apr 15;15(8):1908. doi: 10.3390/nu15081908.
8. De Back D.Z., Kostova E.B., van Kraaij M. et al. Of macrophages and red blood cells; a complex love story. *Front Physiol*. 2014 Jan 30;5:9. doi: 10.3389/fphys.2014.00009.
9. Mertens C., Marques O., Horvat N.K. et al. The Macrophage Iron Signature in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 6;22(16):8457. doi: 10.3390/ijms22168457.
10. Recalcatti S., Locati M., Marini A. et al. Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation. *Eur J Immunol*. 2010 Mar;40(3):824–35. doi: 10.1002/eji.200939889.
11. Christofides A., Strauss L., Yeo A., et al. The complex role of tumor-infiltrating macrophages. *Nat Immunol*. 2022 Aug;23(8):1148–1156. doi: 10.1038/s41590-022-01267-2.
12. Revelo X.S., Parthiban P., Chen C. et al. Cardiac Resident Macrophages Prevent Fibrosis and Stimulate Angiogenesis. *Circ Res*. 2021 Dec 3;129(12):1086–1101. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319737.
13. Bastian T.W., von Hohenberg W.C., Mickelson D.J. et al. Iron Deficiency Impairs Developing Hippocampal Neuron Gene Expression, Energy Metabolism, and Dendrite Complexity. *Dev Neurosci*. 2016;38(4):264–276. doi: 10.1159/000448514.
14. Aly S.S., Fayed H.M., Ismail A.M., Abdel Hakeem G.L. Assessment of peripheral blood lymphocyte subsets in children with iron deficiency anemia. *BMC Pediatr*. 2018 Feb 12;18(1):49. doi: 10.1186/s12887-018-0990-5.
15. Das I., Saha K., Mukhopadhyay D. et al. Impact of iron deficiency anemia on cell-mediated and humoral immunity in children: A case control study. *J Nat Sci Biol Med*. 2014 Jan;5(1):158–63. doi: 10.4103/0976-9668.127317.
16. Thorson J.A., Smith K.M., Gomez F. et al. Role of iron in T cell activation: TH1 clones differ from TH2 clones in their sensitivity to inhibition of DNA synthesis caused by IgG Mabs against the transferrin receptor and the iron chelator deferoxamine. *Cell Immunol*. 1991 Apr 15;134(1):126–37. doi: 10.1016/0008-8749(91)90336-a.
17. Teh M.R., Frost J.N., Armitage A.E., Drakesmith H. Analysis of Iron and Iron-Interacting Protein Dynamics During T-Cell Activation. *Front Immunol*. 2021 Aug 12;12:714613. doi: 10.3389/fimmu.2021.714613.
18. Li G., Pone E.J., Tran D.C. et al. Iron inhibits activation-induced cytidine deaminase enzymatic activity and modulates immunoglobulin class switch DNA recombination. *J Biol Chem*. 2012 Jun 15;287(25):21520–9. doi: 10.1074/jbc.M112.366732.
19. Nakashima K., Takeuchi T., Shirakawa T. Differentiation, distribution, and chemical state of intracellular trace elements in LAD2 mast cell line. *Biol Trace Elem Res*. 2005 Winter;108(1–3):105–14. doi: 10.1385/BTER:108:1-3:105.
20. Peroni D.G., Hufnagl K., Comberiati P., Roth-Walter F. Lack of iron, zinc, and vitamins as a contributor to the etiology of atopic diseases. *Front Nutr*. 2023 Jan 9;9:1032481. doi: 10.3389/fnut.2022.1032481.
21. Mécheri S., Peltre G., Lapeyre J., David B. Biological effect of transferrin on mast cell mediator release during the passive cutaneous anaphylaxis reaction: a possible inhibition mechanism involving iron. *Ann Inst Pasteur Immunol*. 1987 Mar-Apr;138(2):213–21. doi: 10.1016/s0769-2625(87)80072-7.
22. Afify S.M., Regner A., Pacios L.F. et al. Micronutritional supplementation with a holoBLG — based FSMP (food for special medical purposes) — lozenge alleviates allergic symptoms in BALB/c mice: Imitating the protective farm effect. *Clin Exp Allergy*. 2022 Mar;52(3):426–441. doi: 10.1111/cea.14050.
23. Briana D.D., Malamitsi-Puchner A. Small for gestational age birth weight: impact on lung structure and function. *Paediatr Respir Rev*. 2013 Dec;14(4):256–62. doi: 10.1016/j.prrv.2012.10.001.
24. Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *Eur J Epidemiol*. 2012 Jan;27(1):5–14. doi: 10.1007/s10654-012-9657-y.
25. Welten M., Gaillard R., Hofman A. et al. Maternal haemoglobin levels and cardio-metabolic risk factors in childhood: the Generation R study. *BJOG*. 2015 May;122(6):805–815. doi: 10.1111/1471-0528.13043.
26. Stangret A., Wnuk A., Szewczyk G. et al. Maternal hemoglobin concentration and hematocrit values may affect fetus development by influencing placental angiogenesis. *J. Matern. Neonatal Med*. 2016;30:199–204. doi: 10.3109/14767058.2016.1168395.
27. Duijts L., Reiss I.K., Brusselle G., De Jongste J.C. Early origins of chronic obstructive lung diseases across the life course. *Eur. J. Epidemiology*. 2014;29:871–885. doi: 10.1007/s10654-014-9981-5.
28. Dekker H.T.D., der Voort A.M.S.-V., de Jongste J.C. et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016;137:1026–1035. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.050.
29. De Jesus S.M.C.B.P., Dekker H.T.D., De Jongste J.C. et al. Maternal hemoglobin and hematocrit levels during pregnancy and childhood lung function and asthma. *The Generation R Study. Pediatr. Pulmonol*. 2018;53:130–137. doi: 10.1002/ppul.23733.
30. Der Voort A.M.S.-V., Arends L.R., de Jongste J.C., et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: A meta-analysis of 147,000 European children. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014;133:1317–1329. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1082.
31. Maritz G.S., Morley C.J., Harding R. Early developmental origins of impaired lung structure and function. *Early Hum. Dev*. 2005;81:763–771. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.07.002.
32. Sottile R., Federico G., Garofalo C. et al. Iron and Ferritin Modulate MHC Class I Expression and NK Cell Recognition. *Front. Immunol*. 2019;10:224. doi: 10.3389/fimmu.2019.00224.
33. Shaheen S., Newson R., Henderson A. et al. Umbilical cord trace elements and minerals and risk of early childhood wheezing and eczema. *Eur. Respir. J*. 2004;24:292–297. doi: 10.1183/09031936.04.00117803.
34. Nwaru B.I., Hayes H., Gambling L. et al. An exploratory study of the associations between maternal iron status in pregnancy and childhood wheeze and atopy. *Br. J. Nutr*. 2014;112:2018–2027. doi: 10.1017/S0007114514003122.
35. Tromp I.I., Gaillard R., Jong J.C.K.-D. et al. Maternal hemoglobin levels during pregnancy and asthma in childhood: The Generation R Study. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:263–265. doi: 10.1016/j.anai.2013.12.022.

36. Yang L., Sato M., Saito-Abe M. et al. Association of Hemoglobin and Hematocrit Levels during Pregnancy and Maternal Dietary Iron Intake with Allergic Diseases in Children: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Nutrients*. 2021 Mar 1;13(3):810. doi: 10.3390/nu13030810.
37. David T. J., Wells F. E., Sharpe T. C. et al. Serum levels of trace metals in children with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1990 Apr;122(4):485–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb14725.x.
38. Drury K. E., Schaeffer M., Silverberg J. I. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. *JAMA Pediatr*. 2016 Jan;170(1):29–34. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3065.
39. Oh S. Y., Chung J., Kim M. K. et al. Antioxidant nutrient intakes and corresponding biomarkers associated with the risk of atopic dermatitis in young children. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Mar;64(3):245–52. doi: 10.1038/ejcn.2009.148.
40. Weigert R., Dosch N. C., Bacsik-Campbell M. E. et al. Maternal pregnancy weight gain and cord blood iron status are associated with eosinophilia in infancy. *J Perinatol*. 2015 Aug;35(8):621–6. doi: 10.1038/jp.2015.21.
41. Wen J., Wang C., Xia J. et al. Relationship between serum iron and blood eosinophil counts in asthmatic adults: data from NHANES 2011–2018. *Front Immunol*. 2023 Sep 4;14:1201160. doi: 10.3389/fimmu.2023.1201160.
42. Khan A., Adalsteinsson J., Whitaker-Worth D. Atopic dermatitis and nutrition. *Clin Dermatol*. 2022; 40 (2): 135–44. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.10.006.
43. AL-Shamsi M., AL-Zayadi M. The frequency of anemia in Iraq children with atopic diseases. *J Pharm Sci Res*. 2018; 10 (1): 214–7. doi: 10.26452/ijrps.v9iSPL1.1389.
44. Yun D., Chang J.-E., Rhew K. Analysis of Prevalence of Anemia according to Severity of Atopic Dermatitis. *Korean J Clin Pharm*. 2020; 30 (4): 264–9. doi: 10.24304/kjcp.2020.30.4.264.
45. Rhew K., Oh J. Association between atopic disease and anemia in pediatrics: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2019; 19 (1): 455. doi: 10.1186/s12887-019-1836-5.
46. Nabatnikova N. V., Delyagin V. M. Iron deficiency anemia in children with atopic dermatitis. *Hematology and transfusiology*. 2014. no.S1. (in Russ.)
Набатникова Н. В., Делягин В. М. Железодефицитная анемия у детей с атопическим дерматитом. Гематология и трансфузиология. 2014. № S1.
47. Delyagin V. M., Migacheva N. B. Iron deficiency in atopy (own data and literature analysis). *Doctor*. 2023; (1): 33–36. (in Russ.) doi: 10.29296/25877305-2023-01-06.
Делягин В. М., Мигачева Н. Б. Дефицит железа при атопии (собственные данные и анализ литературы). Врач, 2023; (1): 33–36. doi: 10.29296/25877305-2023-01-06.
48. Haahtela T. et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2014 Mar; 44(3):407–16. doi: 10.1111/cea.12240.
49. Roth-Walter F. Iron-Deficiency in Atopic Diseases: Innate Immune Priming by Allergens and Siderophores. *Front Allergy*. 2022 May 10;3:859922. doi: 10.3389/falgy.2022.859922.