

Deficiency and iron supplementation strategies in early postnatal period

Kiełbik P.^{1,2}, Godlewski M.M.^{1,2}, Veterinary Research Centre, Centre for Biomedical Research, Department of Large Animal Diseases with Clinic¹ and Department of Physiological Sciences², Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences

The aim of the current paper was to present a problem of iron deficiency, especially important during the early postnatal period. Since the scale of the problem and progress in understanding the mechanisms of distribution and biochemistry of iron in animals is under intensive investigation, the alternative means of iron supplementation became an increasingly important topic for both, scientists and nutrition specialists. The appropriate level of iron is particularly important in suckling piglets, because of the limited placental transfer and iron deficiency in sows milk. This often results in development of postnatal anemia in newborn piglets. Hitherto methods of iron supplementation are non-physiological and result with significant oxidative stress for newborn piglets and/or in measurable losses in meat production. Thus the selection of accurate and effective strategy of iron supplementation is crucial for livestock industry. In this article modern strategies of iron supplementation are debated. One of the innovative and promising tools presented here is based on nanotechnology. The potential of biodegradable oxide nanoparticles as carriers for ferric ions in dietary supplements is discussed. The oxide nanoparticles have been confirmed to possess extensive reach and fast pharmacokinetics in the animal, including their ability to cross physiological barriers. Coupled with proven biodegradability, discussed nanoparticles provide the interesting source for tissue-targeted iron distribution after alimentary supplementation.

Keywords: iron deficiency, neonates, nanomedicine, iron supplementation.

Żelazo jest pierwiastkiem niezbędnym do życia zarówno dla ludzi, jak i zwierząt. Zasadniczą cechą opisywanego metalu są jego właściwości oksydoredukcyjne, które mają znaczenie w najbardziej kluczowych reakcjach biochemicznych organizmu. Ten śladowy pierwiastek wchodzi w skład białek oraz enzymów, takich jak: hemoglobina i mioglobina (hemoproteiny), katalaza, enzymy cyklu Krebsa, cytochromy łańcucha oddechowego i wielu innych. Żelazo warunkuje zatem najważniejsze procesy życiowe komórki oraz całego organizmu związane z metabolizmem energetycznym, transportem tlenu czy syntezą DNA (1, 2, 3). W organizmie ludzkim żelazo stanowi niewielką część masy ogólnej, ponieważ zaledwie 3–4 g. Różnice te wynikają zarówno z płci i wieku, jak i osobniczych stanów fizjologicznych. Dzielne zapotrzebowanie na opisywany mikroelement jest

Niedobory i strategie suplementacji żelaza we wczesnym okresie postnatalnym

Paula Kiełbik^{1,2}, Michał M. Godlewski^{1,2}

z Weterynaryjnego Centrum Badawczego, Centrum Badań Biomedycznych Katedry Chorób Dużych Zwierząt z Kliniką¹ oraz Katedry Nauk Fizjologicznych² Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

niższe u mężczyzn (15 mg) w porównaniu do młodych kobiet w wieku rozrodczym czy ciężarnych (odpowiednio 20 mg i 25 mg; 4). Szacuje się, że około 2/3 żelaza w organizmie związane jest z hemoglobiną prekursorów erytrocytów w szpiku kostnym oraz w dojrzałych erytrocytach krążących we krwi obwodowej, co sprawia, że ten pierwiastek jest niezbędny w procesach krwiotwórczych i energetycznych. Pula zapasowa żelaza w organizmie ssaków to około 1/4 ilości tego pierwiastka, która znajduje się w wątrobie oraz śledzionie. Warto wspomnieć, że obrót żelaza w dojrzałym, zdrowym organizmie odbywa się w dużej mierze w cyklu zamkniętym, bez znaczącego udziału egzogenego źródła. Skupia się on wokół niestannych procesów związanych ze starzeniem się erytrocytów, ich wychwytem oraz reutilizacją z udziałem komórek układu jednojądrzastych makrofagów. Finalnie, uwolnione z hemu żelazo jonowe jest wielokrotnie wykorzystywane i brak jest specyficznych szlaków jego usuwania z organizmu. Strategie żelaza u zdrowego osobnika związane są z wydalaniem pierwiastka wraz z obumierającym nabłonkiem czy sokami trawienymi (u kobiet również wraz z miesiecznym krwawieniem; 5, 6, 7).

Pomimo powszechności w występowaniu żelaza w żywności, jak i jego stabilnej, względnie zamkniętej homeostazy w organizmie, istnieje znaczący problem niedoboru tego pierwiastka u ssaków. W przypadku ludzi szacuje się, że niedobór żelaza jest najczęściej występującym niedoborem żywieniowym, najczęstszą przyczyną niedokrwistości oraz dotyczy aż 30% populacji (8). Przyczyny mogą być spowodowane źle zbilansowaną dietą, jednak głównym czynnikiem sprzyjającym niedoborom żelaza są uwarunkowania osobnicze, odbiegające od norm fizjologicznych. Warto tu ponownie zaznaczyć główną rolę, jaką pełni żelazo w organizmie ssaków, jako niezbędna składowa erytrocytów. Zatem w przypadku tych grup osobników, które narażone są na cykliczne utraty krwi (młode kobiety) oraz intensywny rozwój związany ze zwiększaniem objętości krwi (ciężarne kobiety, karmiące matki, noworodki, dzieci i młode osobniki), pula endogenego żelaza nie jest wystarczającym źródłem do prawidłowego

funkcjonowania, co może skutkować niedokrwistością (4, 9, 10, 11). Szczególnym i ciekawym zagadnieniem jest gospodarka żelazowa we wczesnym okresie postnatalnym oraz niemowlęcym. Noworodek ssaka na początkowym etapie swojego życia intensywnie rośnie, co wiąże się ze zwiększaniem objętości krwi oraz dużym zapotrzebowaniem rozwijającego się organizmu na tlen. Po narodzinach jedynym źródłem żelaza dla noworodka są jego własne rezerwy w wątrobie, ponieważ we wczesnym okresie postnatalnym jelitowa absorpcja żelaza z mleka matki nie jest w pełni rozwinięta (7, 12). Co ciekawe, oprócz oczywistej niezbędności żelaza w fizycznym aspekcie rozwojowym, istnieją publikacje przekonujące o roli tego pierwiastka w rozwoju emocjonalnym i neuropsychicznym dzieci (13).

Wchłanianie i dystrybucja żelaza

Istotną kwestią determinującą system wchłaniania i dystrybucję żelaza z przewodu pokarmowego jest jego wartośćowość. Ten niezbędny mikroelement może dostawać się do organizmu i występować w nim w dwóch postaciach: jonów żelazowych – Fe²⁺ (żelazo hemowe) oraz jonów żelazowych – Fe³⁺ (żelazo niehemowe). Wchłanianie żelaza ze światła przewodu pokarmowego zachodzi głównie w dwunastnicy, a w procesie absorpcji mikroelementu biorą udział enterocyty znajdujące się w wierzchołkowych częściach kosmków jelitowych. Lepiej przyswajalną formą żelaza jest żelazo w postaci hemu (Fe²⁺), zaś wchłonięcie jonów Fe³⁺ do wnętrza enterocyty musi być uprzedzone redukcją ich wartościowości do Fe²⁺ poprzez enzym-reduktazę. Transport jonów do wnętrza komórek nabłonkowych jelita cienkiego zachodzi dzięki obecności w ich błonie dwóch zestawów białek – dwunastniczego cytochromu b (Dcytb) oraz transportera metalu dwuwartościowych (DMT1). W samym enterocycie jony żelaza są wykorzystywane dla potrzeb komórki bądź transportowane przez ferroportynę (Fpn) do krwiobiegu oraz docelowych tkanek i narządów (2, 14).

Regulacja wchłaniania żelaza odbywa się zarówno na poziomie ekspresji białek uczestniczących w jego absorpcji do enterocyty oraz dystrybucji w układzie

krwionośnym, jak i na poziomie hormonalnym. Nadrzędnym białkiem odpowiedzialnym za kontrolę wchłaniania żelaza jest hepcydyna. Produkowana jest ona w wątrobie i wydzielana do krwi w celu hamowania absorpcji żelaza z przewodu pokarmowego. Działanie hepcydyny opiera się na degradacji ferroportyny (Fpn), która jest kluczowym białkiem w transporcie jonów żelaza z komórek nabłonkowych jelita do krwi. W ten sposób żelazo pozostaje w enterocytach oraz jest usuwane poza organizm wraz ze złuszczeniem się nabłonka przewodu pokarmowego (15, 16).

Żelazo w nanomateriałach do zastosowań w dziedzinach biomedycznych

Nanocząstki żelaza prezentują duży potencjał w dziedzinach biomedycznych. Dzięki ich magnetycznym cechom znalazły zastosowanie jako środki kontrastowe w klinicznych technikach diagnostycznych w celu obrazowania nowotworów bądź poszczególnych tkanek (17). Jednym z przykładów są badania rozwijające molekularne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MR). Zastosowano w nich zmodyfikowane nanocząstki tlenku żelaza (jako środek kontrastowy), które łączyły się z powierzchniowymi receptorami, specyficznymi dla komórek raka piersi. Udało się otrzymać obraz, na którym obserwowany kontrast był wprost proporcjonalny do ekspresji swoistego receptora na powierzchni komórek raka piersi. Opisana metoda pozwala na obrazowanie zmienionych nowotworowo komórek bez konieczności wnikania środka kontrastowego do ich wnętrza. Odpowiednio zmodyfikowane nanocząstki tlenku żelaza wiążą się z receptorem na powierzchni błony komórkowej, przez co fizjologia samej komórki nie jest zaburzona (18).

Pojawiły się również badania, w których magnetyczne nanocząstki tlenku żelaza były jednocześnie wykorzystywane jako nośniki leków przeciwnowotworowych oraz w obrazowaniu z użyciem rezonansu magnetycznego. Autorzy wspomnianego doświadczenia konkludują, że użyte nanocząstki w połączeniu z lekami nie tracą swoich właściwości obrazowych, wykazano też wydłużone krążenie podanych w tej formie leków, w organizmie myszy, co może pozytywnie wpływać na skuteczność kuracji (19). Podobne wyniki przedstawiono w innych badaniach, w których użyto nanocząstek tlenku żelaza opłaszczonych kwasem oleinowym oraz lekami przeciwnowotworowymi. W tym przypadku również obserwowano wydłużoną obecność podanego wraz z nanocząstkami leku wewnątrz zmienionych nowotworowo komórek, w porównaniu do standardowej formy terapii. Dodatkowo autorzy stwierdzili przeciwproliferacyjne działanie

nanocząstek w badanych liniach komórkowych raka sutka i prostaty. Dołączone substancje nie zmieniły magnetycznych właściwości nanocząstek, co pozwala na jednoczesne obrazowanie zmienionych nowotworowo miejsc (20).

Ze względu na właściwości związane z wytwarzaniem reaktywnych form tlenu nanocząstki tlenku żelaza są również pre-dysponowane do zastosowań jako alternatywne środki antybakteryjne. Wydaje się to szczególnie istotne w dobie oporności wielu szczepów bakterii na konwencjonalne środki, jak i ze względu na wzrastające i powszechne stosowanie antybiotyków. Naukowcy wykazali niekorzystne działanie środków z nanokompozytami żelaza na bakterie, w szczególności w kierunku szczepów Gram-ujemnych (21).

Kolejnym ciekawym zastosowaniem magnetycznych nanocząstek żelaza jest ich przydatność w hipertermii. Tego typu terapia przeciwnowotworowa opiera się na umiejscowieniu nanomateriału w zmienionym nowotworowo obszarze i wywołaniu efektu cieplnego. Jest to możliwe dzięki generowaniu ciepła przez nanocząstki żelaza (z pomocą zewnętrznego pola magnetycznego), zaś wysoka temperatura niszczy białka oraz struktury tkanki guza. Nanocząstki wprowadzone do organizmu są często pokryte biokompatybilnymi substancjami, które uniemożliwiają ich wychwyty przez komórki układu immunologicznego (22).

Nadmiar i toksyczność żelaza

Wspomniane cechy żelaza jako metalu przejściowego (zmiana wartościowości) mogą również generować niekorzystne zmiany w organizmie. Podstawowym mechanizmem obrony organizmu przed toksycznością opisywanego metalu jest system białek i transporterów żelaza. Ryzyko obecności zwiększonej ilości wolnego, niezwiązanego z białkiem żelaza oraz powstawanie reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species – ROS) obrazuje reakcja Fentona. Polega ona na powstawaniu rodnika hydroksylowego ($\cdot\text{OH}$) w wyniku reakcji jonu żelazawego (Fe^{2+}) oraz nadtlenu wodoru (23). Wspomniany rodnik hydroksylowy jest niezwykle reaktywną i silnie utleniającą cząstką, przez co może przyczyniać się do peroksydacji lipidów, jak i uszkodzenia DNA. Doniesienia naukowe wskazują, że zbyt duża pula wolnego żelaza w organizmie oraz wynikająca z tego kumulacja ROS zwiększa ryzyko wystąpienia wielu schorzeń, m.in. kardiomiopatii, miażdżycy, zakażeń bakteryjnych, nowotworzenia oraz chorób wątroby (24, 25). W jednym z badań wykazano, że u pacjentów z miażdżycą pula wolnego żelaza w limfocytach była dwukrotnie wyższa w porównaniu do grupy zdrowych pacjentów (26). Znajomość

procesów fizjologicznych skupiających się wokół zmian wartościowości jonów żelaza w organizmie stoi u podstaw jego suplementacji. Warto podkreślić również, że przyczyna obecności w organizmie wolnego, niezwiązanego z białkami żelaza jest wynikiem zbyt dużej podaży mikroelementu.

Suplementacja żelaza u świń

U nowo narodzonych prosiąt dochodzi do szybkiego wyczerpania rezerw żelaza, co w przypadku braku suplementacji prowadzi nieuchronnie do niedokrwistości. Ta specyficzna dla gatunku pourodzeniowa niedokrwistość jest wynikiem niewielkiej puli żelaza zgromadzonego u osesków, jednak główną przyczyną są dynamiczne przyrosty masy ciała prosiąt. Oseki zaledwie w ciągu siedmiu dni od urodzenia podwajają swoją masę, co wiąże się z równie szybkim zwiększaniem objętości krwi. Przez pierwsze dni swojego życia prosięta potrzebują 7–10 mg żelaza/dzień. Locha nie jest w stanie zaspokoić ich potrzeb, ponieważ wraz z siarą i mlekiem może dostarczyć jedynie ok. 1 mg żelaza dziennie (7). W celu uniknięcia strat stosuje się standardową suplementację. Opiera się ona na podaniu w ciągu czterech dni od narodzin dodatkowych 200 mg żelaza w formie dekstranu żelaza (Fe^{3+}), zazwyczaj iniekcyjnie – domięśniowo lub podskórnie. Nowo narodzone prosięta są dobrym modelem do badania patogenezy i leczenia niedoborów żelaza u ludzi (27, 28). Wymienione zagrożenia, jakie mogą wynikać ze złej suplementacji żelaza, jak i powszechność problemu skłaniają do poszukiwań coraz lepszych form dostarczania tego mikroelementu.

Proponowane są modyfikacje zarówno dawki, jak i terminu aplikacji suplementów dla nowo narodzonych prosiąt. Według doniesień naukowych, rozłożenie jednorazowej dawki suplementu na kilka mniejszych podań wpływa korzystnie na rozwój osesków. Tego typu zmiana uwzględnia fizjologiczne mechanizmy rozwoju systemów wchłaniania i transportu mikroelementów w przewodzie pokarmowym noworodków. Badania wykazały, że u prosiąt przez pierwsze kilka dni po urodzeniu najważniejsze białka biorące udział w absorpcji żelaza w komórkach nabłonkowych jelita (DMT1, Fpn) są jeszcze niedojrzałe. Rozłożenie dawkowania suplementu w przytoczonym badaniu zapobiegło niedokrwistości, a dodatkowo zniwelowało ryzyko ewentualnej toksyczności spowodowanej zbyt dużą ilością żelaza w organizmie i powstawaniem wolnych rodników tlenowych (28).

Efekty działania dekstranu żelaza jako suplementu diety dla nowo narodzonych prosiąt są zadowalające i zapobiegają niedokrwistości (29). Warto jednak wspomnieć o wadach indywidualnej iniekcji suplementu,

który jest stresujący dla zwierząt, uciążliwy dla hodowców, a przy braku sterylności może dochodzić do roznoszenia chorób w stadzie. Oprócz tego nieumiejętnie wykonany zastrzyk może wywoływać stany zapalne i inne powikłania. Pojawiają się badania, w których porównywana jest skuteczność działania tradycyjnej formy suplementacji z innymi strategiami. W jednym z takich zestawień naukowcy otrzymali wyniki wskazujące na niższy przyrost masy prosiąt suplementowanych standardowo dekstranem żelaza, w porównaniu do grupy suplementowanej doustnie żelazem w formie chelatu. Kwestia нефизjologicznie dużej, podanej jednokrotnie oseskom dawki żelaza również rodzi wątpliwości. W przytoczonych badaniach prosięta suplementowane doustnie otrzymały trzykrotnie niższą dawkę żelaza niż zawarta w dekstranie żelaza (30, 31).

Kolejnym dyskusyjnym aspektem standardowej suplementacji żelaza jest jej нефизjologiczna forma aplikacji – iniekcja domięśniowa lub podskórna. Naturalną drogą wchłaniania, transportu oraz regulacji stężenia żelaza w organizmie jest absorpcja tego mikroelementu ze światła przewodu pokarmowego. Dzięki takiej drodze wnikania żelaza do krwiobiegu, zachowane są systemy kontrolujące wielkość pobranego pierwiastka, związane z hepcydyną (5, 16, 32). W związku z tym podejmowane są badania nad alternatywnymi formami doustnej suplementacji żelaza w pastach, dodatkach do paszy czy wody (33, 34, 35, 36). W jednym z badań porównujących doustną metodę suplementacji żelaza do tradycyjnej, iniekcyjnej formy autorzy wskazują na korzystne efekty doustnej suplementacji jako bezpiecznego oraz łatwo wykorzystywanego przez organizm źródła żelaza (37). Standardowa suplementacja przyniosła w przytoczonych badaniach lepsze wyniki parametrów krwi oraz przyrosty masy ciała prosiąt, jednak podkreślono negatywne skutki uboczne w postaci odkładania się żelaza w wątrobie. Możliwym sposobem na poprawienie skuteczności doustnych suplementów żelaza byłaby powtórna aplikacja specyfiku około 10 dnia życia prosiąt. Autorzy badań zwrócili również uwagę na lepszą wchłaniania żelaza ze światła jelita w przypadku suplementacji w 3 dniu życia prosiąt, w porównaniu do podania 12 godzin po urodzeniu. Wyniki te są zgodne z wynikami badań, w których stwierdzono niedojrzałość systemów transportowych i białek odpowiedzialnych za wchłanianie żelaza u świń, przez pierwszych kilkadziesiąt godzin po narodzeniu (28).

Wykorzystano również mleczan z żelazem hemowym (Fe²⁺) w formie pasty jako suplement diety dla prosiąt, podany doustnie w 3 i 10 dniu życia. Wyniki parametrów krwi prosiąt wykazały skuteczność działania suplementu do czwartego tygodnia życia.

Późniejsze pogorszenie wskaźników hematologicznych może być związane z wyczerpaniem się rezerw pierwiastka w organizmie. Aby tego uniknąć, autorzy badań proponują kolejne podanie mleczanu żelaza na początku trzeciego tygodnia życia (38).

Alternatywa dla tradycyjnej suplementacji nowo narodzonych prosiąt jest wprowadzanie egzogenne żelaza ciężarnym i/lub karmiącym lochom. Formy takiej prewencji niedoborów opisywanego mikroelementu u osesków są różne. Niektórzy badacze wskazują na również poprawną skuteczność suplementacji bakteriami żelazowym (*Lep-tospirillum* i *Thiobacillus*) w porównaniu do standardowej iniekcji dekstranu żelaza (39).

Podsumowanie

Niedobór żelaza jest najbardziej powszechnym niedoborem żywieniowym wśród ludzi i stanowi poważny problem w hodowli świń. Standardowo stosowane metody suplementacji opisywanego pierwiastka są skuteczne, jednak niosą ze sobą niekorzystne skutki uboczne. Biorąc pod uwagę skalę problemu niedoboru żelaza, jak i rozwój wiedzy o mechanizmach jego dystrybucji i biochemii w żywym organizmie, coraz istotniejszą kwestią stają się poszukiwania alternatywnych form jego suplementacji.

Piśmiennictwo

- Lipiński P, Starzyński R.R.: Rola białek IRP (iron regulatory proteins) w regulacji ogólnoustrojowej homeostazy żelaza: lekcje płynące z badań na myszach z nokautem genów Irf1 i Irf2. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2006, **60**, 322–333.
- Krzyszowski T, Przała J. (red.): *Fizjologia zwierząt*. PWRiL, Warszawa 2005.
- Artym J, Zimecki M.: Organizm gospodarza kontra drobnoustroje w walce o żelazo. Rola żelaza w zakażeniach. *Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych*. 2014, **63**, 345–366.
- Kunachowicz H., Czarnowska-Miształ E., Turlejska H.: *Zasady żywienia człowieka*. WSiP, Warszawa 2007.
- Lipiński P, Starzyński R.R.: Regulacja ogólnoustrojowej homeostazy żelaza przez hepcydynę. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2004, **58**, 65–73.
- Sokolowska E., Klimek J.: Hepcydyna – hormon uczestniczący w regulacji metabolizmu żelaza w organizmie. *Postępy Biol. Kom.* 2007, **34**, 15–30.
- Skrzypczak W., Stefanik T., Zabielski R. (red.): *Fizjologia noworodka z elementami patofizjologii*. PWRiL, Warszawa 2011.
- Pasricha S.R., Drakesmith H., Black J., Hipgrave D., Biggs B.A.: Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood*. 2013, **121**, 2607–2617.
- Lipiński P, Starzyński R.R., Styś A., Staroń R., Gajowiak A.: Niedokrwistość na tle niedoboru żelaza w diecie. *Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych*. 2014, **63**, 373–379.
- Jędrzejczak R.: Żelazo i mangan w żywności. *Roczn. PZH*. 2004, **55** (suplement), 13–20.
- Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Galy B., Camaschella C.: Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010, **142**, 24–38.
- Lipiński P, Styś A., Starzyński R.R.: Molecular insights into the regulation of iron metabolism during the prenatal and early postnatal periods. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013, **70**, 23–38.
- Corapci F., Calatroni A., Kaciroti N., Jimenez E., Lozoff B.: Longitudinal evaluation of externalizing and internalizing behavior problems following iron deficiency in infancy. *J. Pediatr. Psychol.* 2010, **35**, 296–305.
- Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Andrews N.C.: Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004, **117**, 285–297.
- Ganz T.: Molecular control of iron transport. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, **18**(2), 394–400.

- Malyszko J.: Hepcidin assays: ironing out some details. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, **4**, 1015–1016.
- Rzeszutek J., Matysiak M., Czajka M., Sawicki K., Rachubik P., Kruszewski M., Kapka-Skrzypczak L.: Zastosowanie nanocząstek i nanomateriałów w medycynie. *Hygeia Public Health*. 2014, **49**, 449–457.
- Artemov D., Mori N., Okolie B., Bhujwala Z.M.: MR molecular imaging of the Her-2/neu receptor in breast cancer cells using targeted iron oxide nanoparticles. *Magn. Reson. Med.* 2003, **49**, 403–408.
- Jain T.K., Richey J., Strand M., Leslie-Pelecky D.L., Flask C.A., Labhasetwar V.: Magnetic nanoparticles with dual functional properties: drug delivery and magnetic resonance imaging. *Biomaterials*. 2008, **29**, 4012–4021.
- Jain T.K., Morales M.A., Sahoo S.K., Leslie-Pelecky D.L., Labhasetwar V.: Iron oxide nanoparticles for sustained delivery of anticancer agents. *Mol. Pharm.* 2005, **2**(3), 194–205.
- Shrifan-Esfahni A., Salehi M.T., Nasr-Esfahni M., Ekramian E.: Superparamagnetyczne nanocząstki tlenku żelaza modyfikowane chitozanem: projektowanie, wytwarzanie, opis i działanie przeciwbakteryjne. *Chemik*. 2015, **69**, 19–32.
- Jurczyk M.: Termoterapia z użyciem magnetycznych nanocząstek. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2010, **8**, 82–89.
- Lloyd R.V., Hanna P.M., Mason R.P.: The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. *Free Radic. Biol. Med.* 1997, **22**, 885–888.
- Puntarulo S.: Iron, oxidative stress and human health. *Mol. Aspects Med.* 2005, **26**, 299–312.
- Kubiak T.: Rola transferyny w przeciwdziałaniu stresowi oksydacyjnemu indukowanemu wolnym żelazem w organizmie i jej potencjalne związki z rozwojem nowotworów. *Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych*. 2013, **62**, 501–505.
- Oliński R., Jurgowiak M.: Iron metabolism, oxidative DNA damage and atherosclerosis. *Acta Angiol.* 2002, **8**, 37–44.
- Svoboda M., Drábek J.: Iron deficiency in suckling piglets: etiology, clinical aspects and diagnosis. *Folia Veterinaria* 2005, **49**, 104–111.
- Lipinski P., Starzyński R.R., Canonne-Hergaux F., Tudek B., Oliński R., Kowalczyk P., Dziaman T., Thibaudeau O., Gralak M.A., Smuda E., Woliński J., Usińska A., Zabielski R.: Benefits and risks of iron supplementation in anemic neonatal pigs. *Am. J. Pathol.* 2010, **177**, 1233–1243.
- Pu Y., Guo B., Liu D., Xiong H., Wang Y., Du H.: Iron Supplementation Attenuates the Inflammatory Status of Anemic Piglets by Regulating Hepcidin. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015, **167**, 28–35.
- Ness A., Engle M., Thompson B.: Iron toxicity in piglets. *Proceeding of American Association of Swine Veterinarians Conference*. 2010, Omaha, USA, 233–235.
- Egeli A.K., Framstad T.: Evaluation of the efficacy of perorally administered glutamic acid-chelated iron and iron-dextran injected subcutaneously in Duroc and Norwegian Landrace piglets. *Zentralbl Veterinarmed A*. 1998, **45**, 53–61.
- Filipczyk L., Król P., Wystrychowski A.: Hepcydyna – hormon wątrobowy kontrolujący homeostazę żelaza. *Forum Nefrologiczne*. 2010, **3**, 233–242.
- Marchant-Forde J.N., Lay D.C. Jr, McMunn K.A., Cheng H.W., Pajor E.A., Marchant-Forde R.M.: Postnatal piglet husbandry practices and well-being: the effects of alternative techniques delivered in combination. *J. Anim. Sci.* 2014, **92**, 1150–1160.
- Maes D., Steyaert M., Vanderhaeghe C., López Rodríguez A., de Jong E., Del Pozo Sacristán R., Vangroenweghe F., Dewulf J.: Comparison of oral versus parenteral iron supplementation on the health and productivity of piglets. *Vet. Rec.* 2011, **168**, 188.
- Loh T. Jr, Leong K., Too H., Mah C., Choo P.: The effects of iron supplementation in preweaning piglets. *Malays J. Nutr.* 2001, **7**, 41–49.
- Winnicka O., Więcek J., Rekiel A., Bartosik J., Kordyasz M., Tokarska G.: Wpływ zróżnicowanych programów odchowu prosiąt na zawartość żelaza we krwi i masę ciała. *Roczn. Nauk. PTZ*. 2012, **8**, 45–53.
- Kegley E.B., Spears J.W., Flowers W.L., Schoenherr W.D.: Iron methionine as a source of iron for the neonatal pig. *Nutrition Research* 2002, **22**, 1209–1217.
- Svoboda M., Bouda J., Drábek J., Doubek J.: Effect of Per Os Iron Lactate Supplement on Development of Haematological Profile of Piglets in the Early Postnatal Period. *Acta Vet. Brno*. 2004, **73**, 431–436.
- Zhao P., Upadhaya S.D., Li J., Kim I.: Comparison effects of dietary iron dextran and bacterial-iron supplementation on growth performance, fecal microbial flora, and blood profiles in sows and their litters. *Anim. Sci. J.* 2015, **86**, 937–942.

Mgr Paula Kielbik, e-mail: pskielbik@op.pl