

УДК: 616.155.194.19-07-084:577.21: 575.11(575.1)

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА ДО ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ*Ийдиев Б.Т., Маткаримова Д.С.**Ташкентский Государственный медицинский университет*

Железодефицитная анемия (ЖДА) остаётся одной из наиболее распространённых форм анемии во всём мире, затрагивая более 1,2 миллиарда человек различных возрастов и групп риска — чаще всего детей раннего возраста, беременных женщин и лиц с хроническими заболеваниями, а её последствия включают ухудшение когнитивных функций, сниженный иммунный ответ и повышенную восприимчивость к ряду заболеваний [2,6].

ЖДА характеризуется снижением уровня гемоглобина и дефицитом железа, что приводит к нарушению транспорта кислорода и ухудшению функций тканей и органов [1,4,10].

Причины ЖДА традиционно связывают с недостаточным поступлением железа с пищей, кровопотерями и нарушениями всасывания. Однако последние десятилетия активно изучается **генетический вклад** в развитие и тяжесть ЖДА, а также влияние генетических полиморфизмов на ответ на лечение [3,9].

Несмотря на известные факторы риска (недостаточное питание, кровопотери), связь между рядом **генетических полиморфных вариантов** и риском ЖДА становится предметом интенсивного изучения, поскольку генетические факторы могут существенно модифицировать патогенез, тяжесть проявлений и ответ на терапию [5,12].

Генетические факторы могут объяснять варьированность ответа на терапию, склонность к более тяжёлому течению, а также отдельные особенности клинических проявлений при одинаковом уровне дефицита железа. В эпоху персонализированной медицины понимание роли молекулярно-генетических полиморфизмов имеет потенциал для улучшения диагностики, прогнозирования и разработки таргетных стратегий профилактики и лечения [7,13].

За последние годы были опубликованы многочисленные генетические исследования, исследования ассоциаций и мета-анализы, которые усиливают понимание роли полиморфизмов в генах, ответственных за регуляцию **метаболизма железа и гомеостаза гемоглобина**, таких как TMPRSS6, HAMP, BMP2, TF, TFR2, SLC40A1 и другие [8,17].

Железо необходимо для синтеза гемоглобина, миоглобина и множества ферментов. Основными регуляторами системного метаболизма железа являются

гепцидин, который контролирует всасывание железа в кишечнике и его высвобождение из макрофагов, а также белки, участвующие в транспорте железа (трансферрин, TFR1/TFR2) и регуляция гепцидина через ферропортин (SLC40A1) [2,15].

Нарушение функции этих белков вследствие генетических вариаций способно приводить к снижению доступности железа для эритропоэза и, как следствие, к развитию ЖДА или его более тяжёлых форм [9,18].

Гепцидин — ключевой гормон, регулирующий системное усвоение и перераспределение железа. Повышение уровня гепцидина снижает экспрессию транспортёра ферропортин, уменьшая поступление железа из кишечника и его мобильность из депо. Напротив, снижение гепцидина увеличивает абсорбцию железа. Полиморфизмы в гене **НАМР**, регулирующем синтез гепцидина, и других участках этой системы могут приводить к изменению уровня гепцидина и, следовательно, к фенотипам, связанным с дефицитом или переизбытком железа [6, 11].

TMPRSS6 кодирует трансмембранную сериновую протеазу 6 — важный регулятор экспрессии гепцидина [15]. Мутации и полиморфизмы в этом гене оказывают ключевое влияние на гомеостаз железа (- **rs855791 (V736A)** — один из наиболее изученных SNP). Многие исследования обнаружили его связь с пониженным уровнем Hb, сывороточного железа и ферритина [15].

Валидированы ассоциации между rs855791 и снижением показателей железа и гемоглобина у взрослых и детей, особенно у женщин репродуктивного возраста и беременных [7].

Однако **крупный мета-анализ 13 исследований (2082 случая и 2684 контроля)** не выявил значимой связи между rs855791 и риском ЖДА во всех моделях генотипирования, подчёркивая **сложность влияния генетических факторов** на патогенез [11,12]. Исследования также показали, что вариации TMPRSS6 могут влиять на **рефрактерность к пероральной терапии**, а не только на базовый риск анемии, что может объяснять разный ответ на лечение у пациентов с одинаковыми клиническими проявлениями [11].

BMP2 — элемент пути BMP/SMAD, который стимулирует экспрессию гепцидина. Полиморфизм в BMP2 был связан с пониженным уровнем ферритина и нарушениями статуса железа у анемичных пациентов [14,16,19].

Исследования в разных популяциях подтверждают значимость BMP2 в регуляции железа, хотя эффект этих вариантов варьирует в зависимости от генетического бэкграунда и диетического статуса [13, 19].

Другими генетическими маркёрами являются **TF (Transferrin) и TFR2 (Transferrin Receptor 2)**. Полиморфизмы в этих генах связаны с уровнем

трансферрина и насыщением трансферрином, но не всегда напрямую ассоциируются с клинически значимой ЖДА [2].

Вариации в SLC40A1 влияют на транспорт железа через клеточные мембраны и могут взаимодействовать с TMPRSS6, модулируя риск нарушения гомеостаза железа [2].

Мета-анализы и систематические обзоры подчёркивают, что частота риск-аллелей значительно различается между этническими группами: риск-аллель rs855791 и rs4820268 более распространён в азиатских популяциях (до 60–70%), чем в кавказских (<45%). Эти различия могут влиять на распространённость ЖДА и её тяжесть в разных регионах мира [3].

Генетические варианты TMPRSS6 ассоциируются с изменениями гематологических параметров: менее высокий Hb, менее выраженный MCV и MCH, что указывает на **генетически модифицированную тяжесть ЖДА** [14, 15].

Результаты систематического обзора демонстрируют, что мутации и редкие полиморфизмы в TMPRSS6 (например, rs1373272804, rs1430692214) часто встречаются у пациентов с IRIDA, патологическим состоянием, характеризующимся **неэффективностью перорального железа** и высоким уровнем гепцидина. Этот фенотип наиболее тяжёлым и требует парентеральной терапии и тщательного мониторинга [15].

Несколько исследований показали, что генотипы TMPRSS6 могут влиять на **эффективность перорального лечения железом** и скорость восстановления гемоглобина [15]. Пациенты с определёнными генотипами TMPRSS6 (например, минорные аллели rs855791) чаще демонстрируют **слабый ответ на пероральное железо**, что может быть связано с нарушением регуляции гепцидина. Утилизация и абсорбция железа при этих генотипах нарушены, что предопределяет медленный или недостаточный ответ на стандартную терапию [16,20]. Это подчёркивает необходимость структурирования персонализированных подходов к терапии, где генетическое профилирование может помочь предсказать ответ и выбрать оптимальные схемы лечения.

Генетическое профилирование может помочь прогнозировать ответ на терапию; выбирать пациентов для более агрессивной терапии или использования парентеральных форм железа; разрабатывать стратегии индивидуального питания и добавок железа [17, 19].

Наряду с этим генетическое тестирование может помочь идентифицировать индивидуальные риски ЖДА и тяжёлых форм [18].

Персонализированная терапия с учётом генотипа может повысить эффективность лечения (выбор между пероральными и парентеральными препаратами) [20].

Проведение молекулярно-генетического тестирования открывает путь к персонализированному управлению ЖДА: определение генотипов TMPRSS6, BMP2 и других маркёров может помочь выделить пациентов с повышенным риском тяжёлого течения или плохого ответа на стандартную терапию. Наряду с этим генетические данные могут быть включены в прогностические модели для оценки вероятности развития хронической анемии и необходимости раннего вмешательства.

Заключение. Железодефицитная анемия — это многофакторное состояние, в развитии которого существенно участвуют как экологические, так и генетические факторы [2]. Роль молекулярно-генетических полиморфизмов, особенно в генах TMPRSS6, BMP2, HAMP и TFR1/TFR2, становится всё более очевидной в контексте риска, тяжести течения, ответа на лечение и прогноза. Генетическое тестирование может стать важной частью персонализированной медицины при управлении ЖДА, хотя для интеграции этих данных в клиническую практику требуется больше исследований.

Список литературы:

1. Animasahun B. A., Itiola A. Y. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in children: physiology, epidemiology, aetiology, clinical effects, laboratory diagnosis and treatment: literature review //Journal of xiangya medicine. – 2021. – Т. 6.
2. Astana Medical Journal. Genetic factors in iron deficiency anaemia and pregnancy outcomes. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):6891.
3. Bakirova AE, et al. Molecular-genetic features of iron deficiency anemia phenotypes. *Mol Med.* 2025;23(3):56–61.
4. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia //Blood reviews. – 2017. – Т. 31. – №. 4. – С. 225-233.
5. De Franceschi L. et al. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment //European Journal of Internal Medicine. – 2017. – Т. 42. – С. 16-23.
6. Lichtler R., Cowley M. Environmental Contaminants, Iron Deficiency, and Iron-Deficiency Anemia: A Review of the Literature //Scientifica. – 2025. – Т. 2025. – №. 1. – С. 5007983.
7. Farah Nur Elina Mohd Atan et al. TMPRSS6 gene polymorphisms associated with iron deficiency anaemia among global population. *Egypt J Med Hum Genet.* 2022;23:147.
8. Gattermann N. et al. The evaluation of iron deficiency and iron overload //Deutsches Ärzteblatt International. – 2021. – Т. 118. – №. 49. – С. 847.

9. Gelaw Y., Woldu B., Melku M. The role of reticulocyte hemoglobin content for diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia, and monitoring of iron therapy: a literature review //Clinical laboratory. – 2019. – T. 65. – №. 12.
10. Helmyati S. et al. Biochemistry Indicators for the Identification of Iron Deficiency Anemia in Indonesia: A Literature Review //Amerta Nutrition. – 2023. – T. 7.
11. Hershko C. Assessment of iron deficiency //Haematologica. – 2018. – T. 103. – №. 12. – C. 1939.
12. Kolarš B. et al. Iron deficiency and iron deficiency anemia: A comprehensive overview of established and emerging concepts //Pharmaceuticals. – 2025. – T. 18. – №. 8. – C. 1104.
13. Kulik-Rechberger B., Dubel M. Iron deficiency, iron deficiency anaemia and anaemia of inflammation—an overview //Annals of Agricultural and Environmental Medicine. – 2024. – T. 31. – №. 1. – C. 151-157.
14. Leung A. K. C. et al. Iron deficiency anemia: an updated review //Current pediatric reviews. – 2024. – T. 20. – №. 3. – C. 339-356.
15. Menezes Silva N, et al. The T allele of TMPRSS6 rs855791 is significantly associated with anaemia and iron deficiency in Brazilian children. *Br J Nutr.* 2024;131(2):193–201.
16. Pasricha S. R. et al. Iron deficiency //The Lancet. – 2021. – T. 397. – №. 10270. – C. 233-248.
17. Rohr M., Brandenburg V., Brunner-La Rocca H. P. How to diagnose iron deficiency in chronic disease: A review of current methods and potential marker for the outcome //European journal of medical research. – 2023. – T. 28. – №. 1. – C. 15.
18. Romano A. D. et al. Molecular aspects and treatment of iron deficiency in the elderly //International journal of molecular sciences. – 2020. – T. 21. – №. 11. – C. 3821.
19. USMU сборник статей. Iron refractory iron deficiency anemia and TMPRSS6 defects. *USMU Collect.* 2025.
20. Yang J. et al. Iron deficiency and iron deficiency anemia: potential risk factors in bone loss //International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – T. 24. – №. 8. – C. 6891.