

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 варьируемость 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 **HAMP**, 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 трансмембранный 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 мембранны и могут взаимодействовать с TMPRSS6, модулируя риск нарушения гомеостаза железа [2].

Мета-анализы и систематические обзоры подчёркивают, что частота риска-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 гептицидина. 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 гептицидина. 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. – Т. 65. – №. 12.
10. Helmyati S. et al. Biochemistry Indicators for the Identification of Iron Deficiency Anemia in Indonesia: A Literature Review //Amerta Nutrition. – 2023. – Т. 7.
11. Hershko C. Assessment of iron deficiency //Haematologica. – 2018. – Т. 103. – №. 12. – С. 1939.
12. Kolarš B. et al. Iron deficiency and iron deficiency anemia: A comprehensive overview of established and emerging concepts //Pharmaceuticals. – 2025. – Т. 18. – №. 8. – С. 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. – Т. 31. – №. 1. – С. 151-157.
14. Leung A. K. C. et al. Iron deficiency anemia: an updated review //Current pediatric reviews. – 2024. – Т. 20. – №. 3. – С. 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. – Т. 397. – №. 10270. – С. 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. – Т. 28. – №. 1. – С. 15.
18. Romano A. D. et al. Molecular aspects and treatment of iron deficiency in the elderly //International journal of molecular sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 11. – С. 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. – Т. 24. – №. 8. – С. 6891.