

Получена: 04 Октября 2023 / Принята: 29 Ноября 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.019

УДК 616-053.5-071.3:613.21

КЛОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ И РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Томирис К. Шахмарова¹, <https://orcid.org/0009-0008-6884-3908>

Мадина Р. Жалбинова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

Аяулым Е. Чамойева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

Жанель Ж. Мирманова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>

Сауле Е. Рахимова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Салтанат А. Андосова², <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

Махаббат С. Бекбосынова², <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

Айнур Р. Акильжанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, г. Астана, Республика Казахстан;

² Национальный научный кардиохирургический центр, г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Изучение клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом (КГНП) и ее возможной связи с ишемической болезнью сердца (ИБС) представляет собой активно развивающуюся область научных исследований в медицине. КГНП относится к явлению возникновения клеточных клонов кроветворной системы с неопределенным потенциалом дальнейшей трансформации. Понимание связи между этим явлением и развитием ишемической болезни сердца имеет важное значение для выявления новых факторов риска и разработки эффективных методов профилактики и лечения данного заболевания.

Цель. По данным обзора литературы рассмотреть ассоциацию между клональным гемопоэзом неопределенного потенциала (КГНП) и клональным гемопоэзом (КГ) в коронарной микрососудистой дисфункцией (КМД) и потенциальной взаимосвязи в риске сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Стратегия поиска. Поиск источников был произведен в базах данных доказательной медицины: Embase, Scopus и PubMed, по ключевым словам. Релевантный поиск выдал 88 статей, представляющих собой разнообразный научный материал по теме. Из этого обширного списка были отобраны 54 статьи, удовлетворяющие строго установленным *критериям включения*: полнотекстовые публикации на английском языке, мета-анализы, когортные исследования, использованные статистические методы. Эти критерии были заданы заранее для обеспечения высокого уровня доказательности и научной обоснованности выбора источников. Для дополнительного уточнения и повышения качества отобранных источников были применены *критерии исключения*: краткие отчеты, рекламные статьи и работы на языках, не входящих в лингвистические компетенции исследователей. Этот этап отбора помог избежать источников, не соответствующих требованиям научной обоснованности. Глубина поиска составила 12 лет (2012-2023).

Результаты. Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП) стал предметом исследований в более ранние годы, но основные исследования и обсуждение по теме начали активно развиваться в научной литературе в последние десятилетия. Благодаря усовершенствованным методам секвенирования генома и молекулярной диагностики интерес к КГНП и его связи с различными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые, онкологические и другие увеличился. Предполагается, что клональный гемопоэз может быть модифицируемым фактором риска, возможно, за счет применения препаратов, снижающих уровень холестерина, или воздействия на специфические воспалительные пути. Исследования связывают мутации в генах DNMT3A, TET2, ASXL1 и JAK2 с коронарной болезнью сердца, у носителей КГНП с данными мутациями выявлен повышенный уровень кальцификации коронарных артерий, что является маркером атеросклеротической нагрузки. Результаты исследований показывают, что лица, имеющие КГНП, выявленные среди пожилых людей имеют более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и гематологических заболеваний по сравнению с носителями этих мутаций, но моложе возрастом. Эти выводы подчеркивают значимость КГНП как фактора риска для развития ИБС и гематологических заболеваний, особенно среди пожилого населения.

Выводы. Наличие клонального гемопоэза опосредует почти одну треть риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при коронарной болезни сердца. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли

клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом (КГНП) в повышении риска развития коронарной микрососудистой дисфункции и ишемической болезни сердца (ИБС).

Ключевые слова: клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (КГНП), клональный гемопоэз, патология сердечно-сосудистой системы, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, секвенирование нового поколения (NGS).

Abstract

CLONAL HEMATOPOIESIS WITH INDETERMINATE POTENTIAL AND RISK OF CORONARY HEART DISEASE

Tomiris K. Shakhmarova¹, <https://orcid.org/0009-0008-6884-3908>

Madina R. Zhalbinova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

Ayaulym E. Chamoieva¹, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

Zhanel Z. Mirmanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>

Saule E. Rakhimova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Saltanat A. Andosova², <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

Makhabbat S. Bekbosynova², <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

Ainur R. Akilzhanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Republic of Kazakhstan;

² National Research Cardiac Surgery Center, Astana, Republic of Kazakhstan.

Introduction. The study of clonal hematopoiesis with indeterminate potential (CHIP) and risk of coronary heart disease (CHD) is an actively developing area of research in medicine. CHIP refers to the phenomenon of the emergence of hematopoietic cell clones with uncertain potential for further transformation. Understanding the relationship between this phenomenon and the development of coronary heart disease is important for the identification of new risk factors and the development of effective methods of prevention and treatment of this disease.

Aim. To consider the association between clonal hematopoiesis with indeterminate potential (CHIP) and clonal hematopoiesis (CH) in coronary microvascular dysfunction (CMD) and the potential relationship in the risk of major adverse cardiovascular events based on a literature review.

Research strategy. The literature search was carried out in the following medical research databases: Embase, Scopus and PubMed by keywords. A relevant search yielded 88 articles representing a variety of scientific material on the topic. From this extensive list, 54 articles were selected that meet strictly established *inclusion criteria*: full-text publications in English, meta-analyses, cohort studies, and statistical methods used. These criteria were set in advance to ensure a high level of evidence and scientific validity of the choice of sources. To further clarify and improve the quality of the selected sources, *exclusion criteria* were applied: short reports, promotional articles and works in languages outside the linguistic competence of researchers. This stage of selection helped to avoid sources that did not meet the requirements of scientific validity. The depth of the search was 12 years (2007-2023).

Results. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) became a subject of research in earlier years, but the main research and discussion on the topic started to be actively developed in the scientific literature in the last decades. With improved genome sequencing and molecular diagnostic techniques, interest in CHIP and its association with various diseases including cardiovascular, cancer and others has increased. It has been suggested that clonal hematopoiesis may be a modifiable risk factor, possibly through the use of cholesterol-lowering drugs or effects on specific inflammatory pathways. Based on our literature review, findings suggest that carriers of clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) found in the elderly have a higher risk of coronary heart disease (CHD) and haematological diseases compared to carriers of these mutations but in the younger generation. The study also links mutations in DNMT3A, TET2, ASXL1 and JAK2 genes with coronary heart disease, noting that carriers of CHIP with these mutations have increased levels of coronary artery calcification, which is a marker of atherosclerotic burden. These findings underscore the significance of CHIP as a risk factor for the development of CHD and haematological diseases, especially in the elderly population.

Conclusions: The presence of clonal hematopoiesis mediates almost one third of the risk of adverse cardiovascular outcomes in coronary artery disease. Further studies are needed to elucidate the role of clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) in increasing the risk of coronary microvascular dysfunction (CMD) and early coronary heart disease (CHD).

Keywords: clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), hematopoietic system, clonal hematopoiesis, pathology of the cardiovascular system, coronary heart disease, atherosclerosis, next-generation sequencing (NGS).

Түйіндеме

БЕЛГІСІЗ ПОТЕНЦИАЛЫ КЛОНДЫ ГЕМОПОЭЗ ЖӘНЕ ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫНЫҢ ДАМУ ҚАУПІ

Томирис К. Шахмарова¹, <https://orcid.org/0009-0008-6884-3908>

Мадина Р. Жалбинова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

Аяулым Е. Чамойева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

Жанель Ж. Мирманова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>

Сауле Е. Рахимова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Салтанат А. Андосова², <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

Махаббат С. Бекбосынова², <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

Айнур Р. Акильжанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Белгісіз потенциалды клонды гемопоэз (БПКГ) жүрек-қан тамырлары ауруларының қауіп факторы болып табылады, егде жастағы адамдарда кең таралған және қан қатерлі ісігінің даму қаупінің жоғарылауымен байланысты.

Мақсаты. Әдебиеттік шолу арқылы коронарлық микроваскулярлық дисфункциядағы (МД) белгісіз потенциалды клонды гемопоэз (БПКГ) мен клонды гемопоэз (КГ) арасындағы байланысты және жүрек-қан тамыр аурулары (ЖҚА) қаупіндегі ықтимал байланысты қарастыру.

Іздеу стратегиясы. Дереккөздерді іздеу EMBASE, Scopus және PubMed дәлелді медицина дерекқорлар және түйін сөздер көмегімен жүргізілді. Нәтижесінде 88 мақала табылды. Осы кең тізімнен қатаң белгіленген қосу критерийлерін қанағаттандыратын 54 мақала таңдалды: ағылшын тіліндегі толық мәтінді басылымдар, мета-анализдер, когорттық зерттеулер, қолданылған статистикалық әдістер. Бұл критерийлер дәлелдемелердің жоғары деңгейін және дереккөздерді таңдаудың ғылыми негізділігін қамтамасыз ету үшін алдын ала берілген. Таңдалған дереккөздердің сапасын одан әрі нақтылау және арттыру үшін *ерекшелік критерийлері*: қысқаша баяндамалар, жарнамалық мақалалар және зерттеушілердің лингвистикалық құзыретіне кірмейтін тілдердегі мақалалар. Іріктеудің бұл кезеңі ғылыми негіздеме талаптарына сәйкес келмейтін көздерден аулақ болуға көмектесті. Іздеу тереңдігі 12 жыл болды (2012-2023).

Нәтижелер. Белгісіз потенциалды клонды гемопоэз (БПКГ) алғашқы жылдары зерттеу тақырыбына айналды, бірақ тақырып бойынша негізгі зерттеулер мен пікірталастар соңғы онжылдықтарда ғылыми әдебиеттерде белсенді дами бастады. Геномды секвенирлеу және молекулалық диагностиканың жетілдірілген әдістерінің арқасында белгісіз потенциалды клонды гемопоэзға және оның жүрек-қан тамырлары, онкологиялық және басқа ауруларды қоса алғанда, әртүрлі аурулармен байланыс қызығушылығы артты. Клонды гемопоэз холестеринді төмендететін препараттарды қолдану немесе белгілі бір қабыну жолдарына әсер ету арқылы өзгертілетін қауіп факторы болуы мүмкін деп болжануда. Біздің әдебиеттерге шолу нәтижелері бойынша зерттеу нәтижелері егде жастағы адамдар арасында анықталған потенциалы белгісіз потенциалды клонды гемопоэзді тасымалдаушылардың осы мутацияларды тасымалдаушылармен салыстырғанда жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) және гематологиялық аурулардың даму қаупі жоғары, бірақ жасына қарай жас екенін көрсетеді. Зерттеу сонымен қатар DNMT3A, TET2, ASXL1 және Jak2 гендеріндегі мутацияларды жүректің коронарлық ауруымен байланыстырады, бұл БПКГ тасымалдаушыларында атеросклеротикалық жүктеменің маркері болып табылатын коронарлық артериялардың кальцификациясының жоғарылағанын көрсетеді. Бұл тұжырымдар БПКГ-ның, ЖИА және гематологиялық аурулардың, әсіресе егде жастағы популяциялардың дамуы үшін қауіп факторы ретіндегі маңыздылығын көрсетеді.

Қорытынды. Клонды гемопоэздің болуы коронарлық микроваскулярлық дисфункция (КМД) кезінде жүрек-қан тамырлары нәтижелерінің қолайсыз қаупінің үштен біріне дерлік болады. Коронарлық микроваскулярлық дисфункция (КМД) және жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) қаупін арттыруда белгісіз потенциалы бар клонды гемопоэздің (БПКГ) рөлін анықтау үшін қосымша зерттеулер жасалуы қажет.

Түйін сөздер: белгісіз потенциалы бар клонды гемопоэздің (БПКГ), гемопоэтикалық жүйе, клонды гемопоэз, жүрек-тамыр жүйесінің патологиясы, жүректің ишемиялық ауруы, атеросклероз, жаңа буынды секвенирлеу (NGS).

Библиографияческая ссылка:

Шахмарова Т.К., Жалбинова М.Р., Чамойева А.Е., Мирманова Ж.Ж., Рахимова С.Е., Андосова С.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р. Клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом и риск развития ишемической болезни сердца // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 161-170. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.019

Shakhmarova T.K., Zhalbinova M.R., Chamoieva A.E., Mirmanova Zh.Z., Rakhimova S.E., Andosova S.A., Bekbosynova M.S., Akilzhanova A.R. Clonal hematopoiesis with indeterminate potential and risk of coronary heart disease // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 161-170. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.019

Шахмарова Т.К., Жалбинова М.Р., Чамойева А.Е., Мирманова Ж.Ж., Рахимова С.Е., Андосова С.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р. Белгісіз потенциалы клонды гемопоэз және жүректің ишемиялық ауруының даму қаупі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 161-170. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.019

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и увеличивается с возрастом независимо от традиционных факторов риска [5,6]. Последние исследования показывают, что клональный гемопоэз (КГ) неопределенного потенциала (КГНП) может играть важную роль в качестве возраст-зависимого ускорителя развития атеросклероза [32,34,35,41]. Накопление мутантных соматических клонов, возникающих из гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток, составляющих КГНП, было выявлено в генах, имеющих центральное значение для регуляции воспалительных процессов [25,33,39].

Хотя наличие КГНП с меньшей вероятностью приводит к гематологическим злокачественным новообразованиям, риск развития ИБС и смертности от всех причин у пациентов с КГНП увеличивается почти в два раза, что, вероятно, указывает на патогенетическую роль в развитии сосудистых заболеваний [24].

Сосудистая стенка является основным местом, подверженным атерогенному воздействию воспаления и других медиаторов риска, которые лежат в основе развития ИБС. Возникающая в результате коронарная микрососудистая дисфункция (КМД) является одним из наиболее ранних признаков повреждения в атерогенезе и известным признаком повышенного сердечно-сосудистого риска [19]. Инвазивная функциональная оценка используется для характеристики повреждения мелких сосудов, которое происходит в результате эндотелий-независимых или эндотелий-зависимых механизмов, нарушающих вазодилатацию [21,24]. В отсутствие обструктивной ИБС, КГНП представляет собой раннее сосудистое повреждение, обусловленное суммированием циркулирующих и гемодинамических факторов риска [14,16]. Нарушение тонуса коронарных микрососудов при отсутствии обструктивной ИБС остается характерным признаком раннего сосудистого старения. В частности, низкий резерв коронарного кровотока (РКК; обычно считается $\text{РКК} \leq 2$) при КМД отражает преобладающую эндотелий-независимую дисфункцию и может свидетельствовать о структурных и функциональных изменениях в гладкомышечных клетках сосудов с соответствующим нарушением вазодилатации, что приводит к последующим последствиям для микрососудистой функции. Пациенты с низким РКК подвержены риску развития обструктивного ИБС, острого инфаркта миокарда и неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [37].

Наше понимание роли КГНП в повреждении сосудов у человека остается неясным и продолжает меняться по мере появления новых клинических данных [1]. Хотя клинические наблюдения традиционно связывают КГНП с макрососудистыми осложнениями, такими как обструктивный ИБС, последние данные по сердечной недостаточности и цереброваскулярными заболеваниями указывают на значительные микрососудистые ассоциации, на которые, вероятно, влияют альтернативные механистические пути [1,5,38].

КГНП определяется наличием соматических мутаций в драйверных генах, связанных с лейкемией, в гемопоэтических стволовых и прогениторных клетках с потенциалом расширения с течением времени, при этом VAF (вариантная аллельная фракция) составляет $\geq 2\%$ [15,23-26,34]. При определении VAF использовалось значение 2%, поскольку оно представляет собой нижний предел обнаружения соматических вариантов с помощью клинически доступных анализов секвенирования нового поколения [24,31,32,45]. В последнее время значительные достижения в области секвенирования (использование уникальных молекулярных идентификаторов и секвенирование с коррекцией ошибок) с большей глубиной охвата позволяют выявлять соматические мутации при VAF $< 0,01\%$. Чаще всего клинически значимые находки при использовании современных анализов с высокой глубиной охвата регистрируются при VAF $\geq 1\%$ [32,40,50].

Цель: Рассмотреть ассоциацию между клональным гемопоэзом неопределенного потенциала (КГНП) и клональным гемопоэзом (КГ) в коронарной микрососудистой дисфункцией (КМД) и потенциальные взаимосвязи в риске неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Стратегия поиска. Поиск источников был произведен в базах данных доказательной медицины: Embase, Scopus и PubMed, по ключевым словам. Релевантный поиск выдал 88 статей, представляющих собой разнообразный научный материал по теме. Из этого обширного списка были отобраны 54 статьи, удовлетворяющие строго установленным критериям включения: полнотекстовые публикации на английском языке, мета-анализы, когортные исследования, использованные статистические методы. Эти критерии были заданы заранее для обеспечения высокого уровня доказательности и научной обоснованности выбора источников. Для дополнительного уточнения и повышения качества отобранных источников были применены критерии исключения: краткие отчеты, рекламные статьи и работы на языках, не входящих в лингвистические компетенции исследователей. Этот этап отбора помог избежать источников, не соответствующих требованиям научной обоснованности. Глубина поиска составила 12 лет (2012-2023).

Результаты и обсуждение.

Атеросклероз развивается в результате накопления в стенке артерии богатых холестерином частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), провоцирующих воспалительный процесс, который в конечном итоге приводит к разрыву или эрозии атеросклеротических бляшек и закупорке артерий тромбами [46]. Jaiswal и др. изучали связь между мутациями КГНП и развитием гематологических новообразований [24]. Ожидалось, что КГНП повышает риск развития гематологических злокачественных опухолей, неожиданно оказалось, что КГНП также предрасполагает к повышению общей смертности и увеличению риска ишемической болезни сердца и тромботического инсульта, независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. В

последующих исследованиях Jaiswal и др. использовали секвенирование целых геномов и метод случай-контроль для оценки взаимосвязи между мутациями КГНП и АССЗ [24,25]. У людей, несущих генетические варианты в *TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1* или *JAK2*, риск развития АССЗ был в 1,9 раза выше, чем у людей, не являющихся носителями. В двух ретроспективных исследованиях случай-контроль у участников с КГНП был в четыре раза выше риск раннего инфаркта миокарда. Носители КГНП также имели повышенный уровень кальцификации

коронарных артерий – маркера коронарного атеросклероза. Эти варианты КГНП, а также варианты ответа на повреждение ДНК (DDR) в *TP53* и *PPM1D* предсказывают развитие атеросклеротической болезни в различных сосудистых руслах, включая коронарные, периферические и брыжеечные артерии [43,47,53]. Таким образом, КГНП стал одним из основных независимых факторов риска АССЗ, по своему воздействию сопоставимым с традиционными факторами риска АССЗ, такими как курение или высокий уровень ЛПНП (Рис. 1).

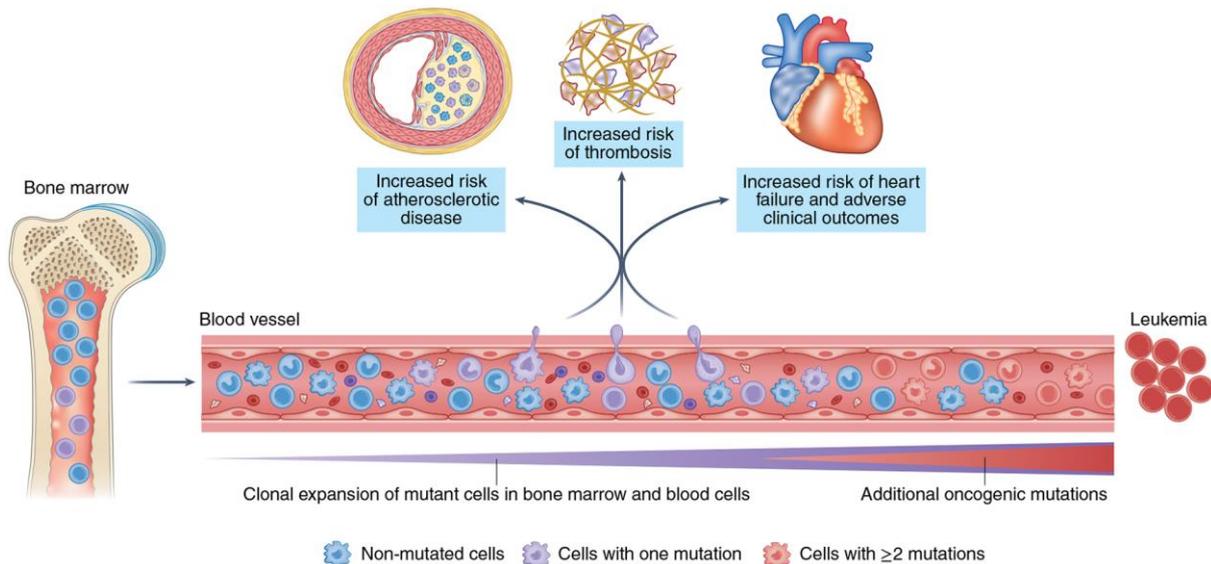


Рисунок. 1 Соматические мутации и КГ: на перекрестке гематологических злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний.

(Гемопоэтические стволовые клетки с возрастом постоянно накапливают соматические мутации. Некоторые из этих мутаций дают конкурентное преимущество мутантной клетке, что приводит к ее клональной экспансии в костном мозге и крови. КГ чаще всего обусловлен одной единственной мутацией. Хотя КГ связан с большим увеличением относительного риска развития гематологической неоплазии, для перехода в злокачественную опухоль обычно требуется приобретение множественных мутаций, что случается нечасто даже у людей с КГ. Основной причиной смерти у лиц с КГ являются сердечно-сосудистые заболевания. Эпидемиологические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что некоторые мутации, связанные с КГ, могут способствовать развитию и клиническому прогрессированию атеросклероза, сердечной недостаточности и тромбоза. Повышенная воспалительная реакция, опосредованная инфильтрирующими ткани мутантными иммунными клетками, становится центральным звеном между КГ и АССЗ [2]).

Picture 1. Somatic mutations and clonal hematopoiesis: at the crossroads of hematological malignancies and cardiovascular disease.

(Hematopoietic stem cells accumulate somatic mutations continuously with aging. Some of these mutations confer a competitive advantage to the mutant cell, leading to its clonal expansion in bone marrow and blood. This clonal hematopoiesis is most frequently driven by one single mutation. While clonal hematopoiesis is associated with a large increase in the relative risk of developing a hematologic neoplasia, transition to malignancy typically requires the acquisition of multiple mutations, which is infrequent, even in individuals with clonal hematopoiesis. The main cause of death in individuals exhibiting clonal hematopoiesis is cardiovascular disease. Epidemiological and experimental evidence suggest that some clonal-hematopoiesis-related mutations can contribute to the development and clinical progression of atherosclerosis, heart failure and thrombosis. Heightened inflammatory responses mediated by tissue-infiltrating mutant immune cells are emerging as a central link between clonal hematopoiesis and cardiovascular disease.) [2].)

Причинно-следственная связь между КГНП и атеросклерозом была установлена на моделях мышей с гиперлипидемией, которым трансплантировали смеси костного мозга дикого типа (ДТ) и *Tet2^{-/-}*, *Jak2^{V617F}* или *Trp53^{-/-}* (КМ) (Таблица 1).

Частота КГНП увеличивается с возрастом и встречается более чем у 10% людей старше 70 лет. Более чувствительные методы секвенирования ДНК

позволяют выявлять еще более высокую частоту мутаций КГНП [9,42,49,50], однако клиническое значение мутаций КГНП с очень низкой распространенностью изучено недостаточно. Старение также связано с изменением метилирования в подмножестве CpG [9,18]. Измерение этих изменений в эпидемиологических исследованиях было использовано для точного прогнозирования хронологического возраста у здоровых

людей. Ускоренное старение предполагается, если измеренный возраст метилирования превышает хронологический. Эпигенетическое старение связано с повышенным риском АССЗ и смертности от всех причин [3,4,29]. Существует значительная связь между КГНП и ускорением эпигенетического старения [27,32,38]. Только

у 40% людей с КГНП, у которых отмечалось увеличение биомаркеров старения, также наблюдался повышенный риск АССЗ. Это может указывать на потенциал использования эпигенетического старения для выявления пациентов с КГНП, наиболее нуждающихся в лечении [33].

Таблица 1.

Сводка экспериментальных исследований на мышинных моделях, в которых описывается влияния наиболее частых драйверных мутаций КГ на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [45].

(Table 1. Summary of experimental studies in mouse models that reported the effects of the most frequent CH candidate driver mutations on cardiovascular disease [45]).

КГ кандидатный - ген	Экспериментальный фенотип атеросклероза	Экспериментальный фенотип сердца
<i>DNMT3A</i>	Ускорение атеросклероза у <i>Ldlr</i> ^{-/-} мышей после конкурентной ВМТ с 10% <i>Dnmt3a</i> ^{-/-} ВМ клеток [36]	Ухудшение сердечной функции и ремоделирования у мышей, которым вводили ангиотензин-II и которые несли CRISPR-Cas9-редактированный <i>Dnmt3a</i> в гемопоэтических клетках [38]
<i>TET2</i>	Ускорение атеросклероза у мышей <i>Ldlr</i> ^{-/-} после конкурентной ТКМ с 10% <i>Tet2</i> ^{-/-} или <i>Tet2</i> ^{+/-} ВМ клеток [11] Ускорение атеросклероза у мышей <i>Ldlr</i> ^{-/-} с пангематопоэтической абляцией <i>Tet2</i> [20] Ускорение атеросклероза у мышей <i>Ldlr</i> ^{-/-} с миелоидно-ограниченной абляцией <i>Tet2</i> [11,21]	Ухудшение сердечной функции и ремоделирования после перевязки ЛПНА или ПСА у мышей, подвергшихся конкурентной ТКМ с 10% <i>Tet2</i> ^{-/-} или <i>Tet2</i> ^{+/-} клеток КМ [39] Ухудшение сердечной функции и ремоделирования после перевязки ЛПНА или ПСА у мышей с миелоидным дефицитом <i>Tet2</i> [39] Ухудшение сердечной функции и ремоделирования у мышей, которым вводили ангиотензин-II и которые несли CRISPR-Cas9 редактированный <i>Tet2</i> в гемопоэтических клетках [38] Ухудшение сердечной функции и ремоделирования у пожилых мышей после некондиционированной трансплантации клеток <i>Tet2</i> ^{-/-} в клетках КМ [44]
<i>ASXL1</i>	Неизвестный	Неизвестный
<i>JAK2</i>	Ускоренный атеросклероз у мышей <i>Ldlr</i> ^{-/-} с пангематопоэтической экспрессией <i>Jak2</i> ^{V617F} [44] Ускорение атеросклероза у мышей <i>Ldlr</i> ^{-/-} с конкурентной ТКМ или специфической для макрофагов экспрессией <i>Jak2</i> ^{V617F} [33]	Ухудшение сердечной функции и ремоделирования после перевязки ЛПНА или ПСА у мышей с лентивирусной экспрессией <i>Jak2</i> ^{V617F} в миелоидных клетках [38]
<i>TP53</i>	Ускоренный атеросклероз <i>Ldlr</i> ^{-/-} у мышей после конкурентной ТКМ с 20% <i>Trp53</i> ^{-/-} КМ клеток [48]	Более сильная доксорубин-индуцированная сердечная токсичность у мышей после некондиционированной трансплантации в КМ клеток <i>Trp53</i> ^{+/-} [48]
<i>PPM1D</i>	Неизвестный	Ухудшение сердечной функции и ремоделирования у мышей, получающих инфузию ангиотензина-II, у которых гемопоэтические клетки экспрессируют CRISPR-Cas9-редактированный мутант <i>Ppm1d</i> [44]

Старение связано с увеличением заболеваемости раком и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследователи S. Jaiswal, P. Natarajan и др. используя данные полногеномного секвенирования, выявили распространенное возрастное заболевание, характеризующееся экспансией гемопоэтических клонов, несущих повторяющиеся соматические мутации, наиболее часто – аллели потери функции в

генах DNMT3A, TET2 и ASXL1 [12,14,16,45]. Эти мутации, которые также распространены при миелодиспластическом синдроме (МДС) и остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), [39] обеспечивают селективное преимущество гемопоэтическим стволовым клеткам, в которых они встречаются, [22,24] и обнаруживаются в виде клонов в периферических образцах крови, поскольку мутировавшие стволовые

клетки сохраняют способность дифференцироваться в циркулирующие гранулоциты, моноциты, и лимфоциты [26,40].

Такие клоны редко накапливаются у лиц моложе 40 лет, но они становятся более распространенными среди пожилых людей, причем более 10% лиц старше 70 лет являются носителями такой мутации [54]. Носители этих мутаций имеют в 10 раз больший риск развития гематологического рака, чем те, у кого таких мутаций нет [3,7,51].

На основании этих результатов были определены лица, несущие такие мутации при отсутствии каких-либо других гематологических аномалий, как имеющие клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (КГНП) [20].

Люди с КГНП подвергаются повышенному риску смерти от любой причины и от ИБС в частности, что представляет собой серьезную проблему для сердечно-сосудистого здоровья. Хотя традиционные факторы риска ИБС (например, гиперхолестеринемия, сахарный диабет II типа, гипертония и курение) составляют значительную долю риска, многие люди с атеросклерозом или ишемической болезнью сердца не имеют установленных факторов риска, что позволяет предположить, что неизвестные факторы также могут способствовать развитию атеросклероза и его осложнений [3,5,7]. По данным исследования проведенных в Broad Institute, Гарвардского университета и Массачусетского технологического института связь между КГНП и ИБС носит причинно-следственный характер [22]. Экспериментальные манипуляции с одним из генов, наиболее часто мутирующих в КГНП – Tet2 – усугубляют атеросклероз у мышей [12]. У людей число коронарных событий увеличивалось в зависимости от размера клонов, а также наблюдалась дозозависимая зависимость между

размером клонов и атеросклерозом при визуализации. С помощью полноэкзомного секвенирования они выявили наличие КГНП в клетках периферической крови и связали его с ишемической болезнью сердца. Для оценки причинно-следственной связи была нарушена функция Tet2, второго по частоте мутирования гена, связанного с клональным гемопоэзом, в гемопоэтических клетках мышей, предрасположенных к атеросклерозу. По результатам исследования типа «случай-контроль», проведенного в двух проспективных когортах, выявили что, у носителей КГНП риск развития ИБС был в 1,9 раза выше, чем у не носителей (95% доверительный интервал [ДИ], от 1,4 до 2,7). В двух ретроспективных когортах «случай-контроль», для оценки раннего начала инфаркта миокарда риск инфаркта миокарда у участников с КГНП был в 4,0 раза выше, чем у не носителей (95% ДИ, 2,4-6,7). Мутации в DNMT3A, TET2, ASXL1 и JAK2 были по отдельности связаны с коронарной болезнью сердца. Носители КГНП с этими мутациями также имели повышенный уровень кальцификации коронарных артерий, что является маркером нагрузки на коронарный атеросклероз. У мышей, склонных к гиперхолестеринемии, которым был привит костный мозг, полученный от гомозиготных или гетерозиготных нокаутных мышей Tet2, атеросклеротические поражения в корне аорты и аорте были больше, чем у мышей, получивших контрольный костный мозг. Анализ макрофагов, полученных от Tet2-нокаутных мышей, показал повышенную экспрессию ряда генов хемокинов и цитокинов, способствующих развитию атеросклероза [21].

Гипотетическая модель, иллюстрирующая клональный гемопоэз (КГ) как медиатора неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при коронарной микрососудистой дисфункции (КМД), представлена на Рис. 2.

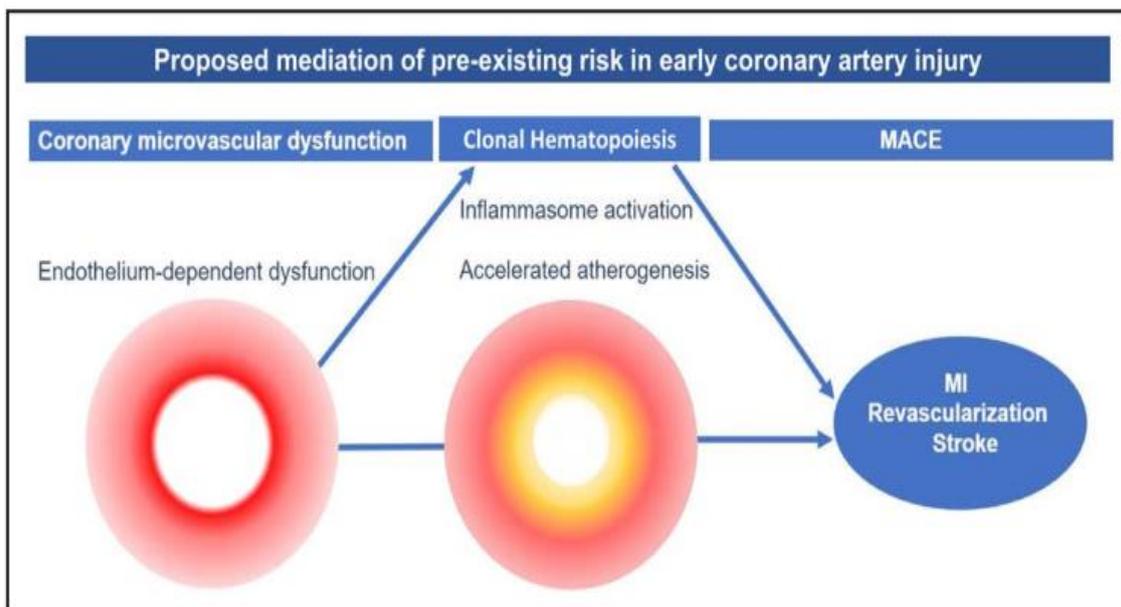


Рисунок 2. Предлагаемая модель авторами, Nadia Akhiyat и др. [2] иллюстрирует, как клональный гемопоэз может опосредовать предсуществующий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ранней стадией ишемической болезни сердца (ИБС).

(Picture 2. A proposed model representing how clonal hematopoiesis may mediate preexisting risk for adverse cardiovascular outcomes in patients with early coronary artery disease. MACE indicates major adverse cardiovascular event) [2]

Для выяснения этой взаимосвязи авторы изучили ассоциацию между ССЗ и КГНП с помощью χ^2 -теста. Для оценки вероятности наличия КГНП при ССЗ была проведена логистическая регрессия. Для выявления связи между КМД и ССЗ была проведена многомерная регрессия Кокса с поправкой на возраст и пол. Если у одного участника наблюдалось более 1 КГНП, то в регрессионный анализ включалось только первое событие. Анализ посредничества с использованием численного метода Монте-Карло позволил выявить связь между заболеванием КМД как воздействием, заболеванием ССЗ как исходом и КГНП как посредником между заболеванием КМД и ССЗ. Аналогичным образом изучалась связь между КГ и КМД [2].

Оценка клональности КГНП

Большинство современных методов определения клональности основаны на генетическом анализе и включают перестройки генов (Т-клеточных и В-клеточных рецепторов), структурные и числовые хромосомные изменения, малые варианты числа копий и соматические точечные мутации [12]. Все эти методы различаются по чувствительности и специфичности, что напрямую зависит от пределов обнаружения и количества маркеров, используемых в каждом анализе. В целом, широкие панели, такие как секвенирование всего генома или экзона, обеспечивают высокую чувствительность для выявления клонального гемопоэза, учитывая объем исследуемого генома [48,52,53]. Такие широкие подходы, хотя и полезны в научных исследованиях, клинически нецелесообразны из-за их стоимости, аналитических проблем и сложности интерпретации. Напротив, целевые панели, которые часто ограничиваются менее чем 100 генами, имеющими отношение к раку, часто более специфичны, доступны по цене и легче интерпретируются, чем их более широкие аналоги. Большинство клинически доступных панелей для гематологических злокачественных опухолей также включают гены, часто мутирующие в КГНП, такие как DNMT3A, TET, ASXL1, TP53, JAK2 и еще около 25 генов [40].

Недавний интерес к клональному гемопоэзу обусловлен широким применением секвенирования нового поколения (NGS) у лиц без явных гематологических заболеваний и использованием клеток периферической крови в качестве источника конституциональной ДНК [28,30]. Такой подход привел к случайному выявлению соматических мутаций в генах, которые, как известно, часто мутируют при гематологических злокачественных опухолях. Таким образом, в большинстве последних исследований клональный гемопоэз у лиц с непримечательными гемограммами определялся как ограниченное расширение гемопоэтических клонов в периферической крови, отмеченное присутствием соматических однонуклеотидных вариантов или небольших инсерций или делеций (инделов).

Секвенирование следующего поколения (NGS) используется для выявления и мониторинга клонального гемопоэза, а спектр мутаций в значительной степени совпадает со спектром миелоидных новообразований, причем наиболее часто мутируют DNMT3A, TET2, ASXL1 и JAK2 [8,10,23]. Хотя

в целом риск прогрессирования в открытое миелоидное новообразование невелик, он повышается у пациентов с необъяснимой цитопенией или множественными мутациями. Кроме того, КГНП представляет собой ранее не признанный основной фактор риска развития атеросклероза и с ССЗ, включая ИБС, дегенеративный стеноз аортального клапана и хроническую сердечную недостаточность; причинная роль КГНП в развитии ССЗ была продемонстрирована *in vitro* и *in vivo* [13]. Ведение пациентов с КГНП – быстро развивающаяся тема в персонализированной медицине, поскольку NGS стал широко доступен для клинической медицины [22].

Заключение

Стоит отметить, что остается много вопросов в понимании мощного риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленного КГНП. Продолжающиеся исследования, направленные на выяснение генетических и биологических механизмов, лежащих в основе КГНП, а также факторов риска окружающей среды, модулирующих риск развития КГНП, будут иметь решающее значение для решения проблемы этого недавно признанного фактора риска.

КГНП представляет собой уникальный сдвиг в изучении генетики сердечно-сосудистых заболеваний и биологии атеросклероза, связанный с переходом от наследственных зародышевых мутаций к пониманию критической роли приобретенных соматических мутаций. Для индивидуализированного ведения пациентов с КГНП требуется мультидисциплинарный подход, включающий гематологию/онкологию, кардиологию, (клиническую) патологию и генетику. Необходимо срочно провести дальнейшие исследования, чтобы получить надежные доказательства для будущих руководств и рекомендаций по ведению пациентов с КГНП в эпоху персонализированной медицины.

Конфликт интересов: Не заявлен.

Вклад авторов: Т.К. Шахмарова проведение обзора статей, подготовка и написание статьи. А.Е. Чамойева и Ж.Ж. Мирманова подбор статей по методам проведения секвенирования, М.Р. Жалбинова и С.Е. Рахимова анализ статей по методам изучения КГНП, С.А. Андосова, М.С. Бекбосынова финансирование, А.Р. Акильжанова концепция статьи, коррективировка и утверждение.

Финансирование: Данная работа финансируется в рамках НТП BR21881970 «Разработка новых методов скрининга, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза для предотвращения ранней смертности пациентов с атеросклерозом».

Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится в рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Ahmad A. et al. Coronary microvascular dysfunction is associated with exertional haemodynamic abnormalities in patients with heart failure with preserved ejection fraction // European Journal of Heart Failure. 2021.Т. №. 5. С. 765-772.

2. Akhijat N. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential is associated with coronary microvascular dysfunction in early nonobstructive coronary

artery disease // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2023. №. 5. C. 774-783.

3. *Assmus Birgit et al.* Clonal haematopoiesis in chronic ischaemic heart failure: prognostic role of clone size for DNMT3A-and TET2-driver gene mutations // *European Heart Journal*. 2021. 42.3: 257-265.

4. *Baber U. et al.* Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage study // *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. №. 11. C. 1065-1074.

5. *Bhattacharya R. et al.* Clonal hematopoiesis is associated with higher risk of stroke // *Stroke*. 2022. №. 3. C. 788-797.

6. *Bolton Kelly L., et al.* Managing clonal hematopoiesis in patients with solid tumors // *Journal of Clinical Oncology*. 2019. 37.1: 7.

7. *Bonnefond, Amélie, et al.* Association between large detectable clonal mosaicism and type 2 diabetes with vascular complications // *Nature genetics* 2013. 45.9: 1040-1043.

8. *Buscarlet, Manuel, et al.* "DNMT3A and TET2 dominate clonal hematopoiesis and demonstrate benign phenotypes and different genetic predispositions // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017. 130.6: 753-762.

9. *Busque Lambert, et al.* Concise review: age-related clonal hematopoiesis: stem cells tempting the devil // *Stem Cells*. 2018. 36.9: 1287-1294.

10. *Busque, Lambert, et al.* "Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis // *Nature genetics*. 44.11 (2012): 1179-1181

11. *Camici P.G., Crea F.* Coronary microvascular dysfunction // *New England Journal of Medicine*. 2007. №.8. C. 830-840.

12. *Farlik Matthias, et al.* DNA methylation dynamics of human hematopoietic stem cell differentiation // *Cell stem cell*. 2016. 19.6: 808-822.

13. *Fialkow P.J., Gartler S. M., Yoshida A.* Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1967. T. 58. №. 4. C. 1468-1471.

14. *Fuster J.J. et al.* Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice // *Science*. 2017. T. 355. №. 6327. C. 842-847.

15. *Fuster José J., Kenneth Walsh.* Somatic mutations and clonal hematopoiesis: unexpected potential new drivers of age-related cardiovascular disease // *Circulation research* 122.3 (2018): 523-532.

16. *Genovese Giulio, et al.* Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence // *New England Journal of Medicine*. 371.26 (2014): 2477-2487.

17. *Hannum G. et al.* Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates // *cell*. 2013. №. 2. C. 359-367.

18. *Hasdai D. et al.* Prevalence of coronary blood flow reserve abnormalities among patients with nonobstructive coronary artery disease and chest pain // *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 1998. №. 12. C. 1133-1140.

19. *Herrmann J., Kaski J.C., Lerman A.* Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from

mystery to reality // *European heart journal*. 2012. №. 22. C. 2771-2783.

20. *Herrmann J., Lerman A.* The endothelium: dysfunction and beyond // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2001. C. 197-206. *Jaiswal S. et al.* Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes // *New England Journal of Medicine*. 2014. №. 26. C. 2488-2498.

21. *Hoermann G. et al.* Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential: A multidisciplinary challenge in personalized hematology // *Journal of Personalized Medicine*. 2020. T. 10. №. 3. C. 94.

22. *Hoermann Gregor.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential: clinical relevance of an incidental finding in liquid profiling // *Journal of Laboratory Medicine*. 2022. 46.4: 301-310.

23. *Jaiswal S. et al.* Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes // *New England Journal of Medicine*. 2014. №. 26. C. 2488-2498.

24. *Jaiswal S. et al.* Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease // *New England Journal of Medicine*. 2017. №. 2. C. 111-121.

25. *Jaiswal S., Libby P.* Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease // *Nature Reviews Cardiology*. 2020. №. 3. C. 137-144.

26. *Jaiswal Siddhartha, Benjamin L. Ebert.* Clonal hematopoiesis in human aging and disease // *Science*. 2019. 366.6465: eaan4673.

27. *Jan M. et al.* Clonal evolution of preleukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia // *Science translational medicine*. 2012. №. 149. C. 149ra118-149ra118.

28. *Kumar Preetham et al.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and cardiovascular disease // *Current oncology reports*. 2020. 22: 1-6.

29. *Levine M.E. et al.* An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan // *Aging (alban NY)*. 2018. №. 4. C. 573.

30. *Li, Fei, Xiaojing Wu, Qi Zhou, Dennis Weixi Zhu* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): A potential contributor to atherosclerotic cardio/cerebrovascular diseases? // *Genes & diseases*. 2018. 5.2: 75.

31. *Libby P. et al.* CHIPping away at the pathogenesis of heart failure // *JAMA cardiology*. 2019. №. 1. C. 5-6.

32. *Libby P. et al.* Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. №. 4. C. 567-577.

33. *Libby P.* Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond // *Journal of the American College of Cardiology*. №. 18. C. 2278-2289.

34. *Marnell C.S., Bick A., Natarajan P.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): Linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease // *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2021. C. 98-105.

35. *Mouhieddine T.H. et al.* Clonal hematopoiesis is associated with adverse outcomes in multiple myeloma patients undergoing transplant // *Naturecommunications*. 2020. №. 1. C. 2996.

36. *Nachun D. et al.* Clonal hematopoiesis associated with epigenetic aging and clinical outcomes // *Aging Cell*. 2021. №. 6. C. e13366.
37. *Nakanishi K. et al.* Impaired coronary flow reserve as a marker of microvascular dysfunction to predict long-term cardiovascular outcomes, acute coronary syndrome and the development of heart failure // *Circulation Journal*. 2012. №. 8. C. 1958-1964.
38. *Pascual-Figal D. A. et al.* Clonal hematopoiesis and risk of progression of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction // *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. №. 14. C. 1747-1759.
39. *Rauch P. J. et al.* Loss-of-function mutations in Dnmt3a and Tet2 lead to accelerated atherosclerosis and convergent macrophage phenotypes in mice // *Blood*. 2018. T. 132. C. 745.
40. *Robertson N.A. et al.* Age-related clonal haemopoiesis is associated with increased epigenetic age // *Current Biology*. 2019. №. 16. C. R786-R787.
41. *Sano S. et al.* CRISPR-mediated gene editing to assess the roles of Tet2 and Dnmt3a in clonal hematopoiesis and cardiovascular disease // *Circulation research*. 2018. T. 123. №. 3. C. 335-341.
42. *Sano S. et al.* Tet2-mediated clonal hematopoiesis accelerates heart failure through a mechanism involving the IL-1 β /NLRP3 inflammasome // *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. №. 8. C. 875-886.
43. *Sperling A.S., Gibson C.J., Ebert B.L.* The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia // *Nature Reviews Cancer*. 2017. №. 1. C. 5-19.
44. *Steensma D.P. et al.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015. №. 1. C. 9-16.
45. *Tall A.R., Fuster J.J.* Clonal hematopoiesis in cardiovascular disease and therapeutic implications // *Nature cardiovascular research*. 2022. №. 2. C. 116-124.
- Libby, Peter. "The changing landscape of atherosclerosis." *Nature* 592.7855 (2021): 524-533.
46. *Uddin M.M. et al.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential, DNA methylation, and risk for coronary artery disease // *Nature Communications*. 2022. №. 1. C. 5350.
47. *Wang W. et al.* Macrophage inflammation, erythrophagocytosis, and accelerated atherosclerosis in Jak2 V617F mice // *Circulation research*. 2018. T. 123. №. 11. C. e35-e47.
48. *Wilkins J.T. et al.* Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease // *Jama*. 2012. №. 17. C. 1795-1801.
49. *Xie M. et al.* Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies // *Nature medicine*. 2014. №. 12. C. 1472-1478.
50. *Young A.L. et al.* Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults // *Nature communications*. 2016. №. 1. C. 12484.
51. *Yu X., Ningjing Q., Yaping W.* A new risk factor associated with cardiovascular disease: clonal hematopoiesis of indeterminate potential // *Molecular Biology Reports*. 2023. 50.3. pp. 2813-2822.
52. *Yu Zhi, et al.* Genetic modification of inflammation-and clonal hematopoiesis-associated cardiovascular risk // *The Journal of Clinical Investigation*. 2023. 133. 18
53. *Zekavat S.M. et al.* TP53-mediated clonal hematopoiesis confers increased risk for incident peripheral artery disease // *medRxiv*. 2021. C. 2021.08. 22.21262430
54. *Zink F. et al.* Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017. T.130. №.6. C. 742-752.

Контактная информация:

Шахмарова Томирис Каскырбаевна – ВА, ассистент исследователь Лаборатории геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Астана, ул.Кабанбай батыра 53, блок S1, кабинет 409.

E-mail: tomiris.shakhmarova@nu.edu.kz

Телефон: +7(707) 882-94-17