

Получена: 13 Марта 2024 / Принята: 11 Августа 2024 / Опубликовано online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.023

УДК 616.13.002.2-004.6-092.18:612.119



## **ВЛИЯНИЕ КЛОНАЛЬНОГО ГЕМАТОПОЭЗА С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ (CHIP) НА РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

**Махаббат С. Бекбосынова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-28-34-617X>

**Салтанат А. Андосова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

**Айсулу С. Рысбекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0002-5612-200X>

**Гульнур Д. Даниярова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5876-7528>

<sup>1</sup> КФ «University Medical Center», г. Астана, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение:** Недавние исследования в области секвенирования РНК единичных клеток улучшили понимание структуры субпопуляции иммунных клеток при атеросклерозе. С помощью новых технологий выявлены новые субпопуляции иммунных клеток, участвующих в атеросклерозе. Кроме того, появился относительно распространенный и сильный фактор сердечно-сосудистого риска: клональный гематопоэз с неопределенным потенциалом, это процесс, который возникает вследствие увеличения концентрации соматических мутаций в течение жизни и образованием мутантных клонов циркулирующих лейкоцитов. Лица, имеющие CHIP, являются обладателями развития высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и инсульт, вне зависимости от традиционных факторов риска.

**Цель исследования:** анализ информации о новом факторе риска ССЗ клональном гематопоэзе неопределенного потенциала (CHIP), а также изучение взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Стратегия поиска.** поиск публикаций осуществляли в таких базах данных как PubMed и Elsevier за последние 10 лет с упором на исследования, изучающие связь между CHIP и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Основу обзора составили статьи, представляющие доказательную экспериментальную и клиническую базу, с акцентом на современные аспекты проблем, связанных с атеросклерозом. В данном обзоре освещаются последние данные в области исследования клеточной гетерогенности клеток иммунной системы при атеросклерозе, а также роль клонального гематопоэза в его развитии.

**Результаты:** Исследования показывают, что CHIP может быть связан с повышенным риском развития атеросклероза, вероятно, через механизмы воспаления и эндотелиальной дисфункции. Это открывает перспективы для новых терапевтических подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

**Выводы:** Клональный гематопоэз неопределенного потенциала имеет общую составляющую в патогенезе атеросклеротической болезни сердца и онкологических заболеваний. CHIP имеет большую роль так как мутации в генах происходят под влиянием CHIP, что приводит к появлению новых мутаций, которые, непосредственно влияют на вышеперечисленные нозологии. В настоящее время не только оценка клонального гематопоэза, но и выявление мутации в генах, а также изучение их динамики прироста имеет значительную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** атеросклероз, клональный гематопоэз, клональный гематопоэз неопределенного потенциала.

### **Abstract**

## **INFLUENCE OF CLONAL HAEMATOPOIESIS OF INDETERMINATE POTENTIAL (CHIP) ON THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS**

**Makhabat S. Bekbosynova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

**Saltanat A. Andosova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

**Aisulu S. Rysbekova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0002-5612-200X>

**Gulnur D. Daniyarova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5876-7528>

<sup>1</sup> «University Medical Center» Corporate Fund, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Recent studies in single-cell RNA sequencing have improved the understanding of the structure of immune cell subpopulations in atherosclerosis. With the help of new technologies, new subpopulations of immune cells involved in atherosclerosis have been identified. Additionally, a relatively common and strong cardiovascular risk factor has emerged: clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP). This process occurs due to an increase in the concentration of somatic mutations over a lifetime and the formation of mutant clones of circulating leukocytes. Individuals with CHIP have a high risk of developing cardiovascular diseases, such as myocardial infarction and stroke, regardless of traditional risk factors.

**Aim:** Analysis of information on the new cardiovascular risk factor, clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), as well as the study of its relationship with cardiovascular diseases (CVD).

**Search strategy:** The search for publications was conducted in databases such as PubMed and Elsevier over the past 10 years, focusing on studies examining the relationship between CHIP and cardiovascular diseases. The review is based on articles presenting an evidence-based experimental and clinical foundation, with an emphasis on contemporary aspects of issues related to atherosclerosis. This review highlights the latest data in the field of research on the cellular heterogeneity of immune system cells in atherosclerosis, as well as the role of clonal hematopoiesis in its development.

**Results:** Studies suggest that CHIP may be associated with an increased risk of atherosclerosis, likely through mechanisms of inflammation and endothelial dysfunction. In the pathogenesis of cardiovascular and oncological diseases, clonal hematopoiesis acts as a common component. Mutations in genes occurring under the influence of clonal hematopoiesis are the key to the emergence of new mutations, which, in turn, form and accelerate nosologies.

**Conclusions:** Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) shares a common component in the pathogenesis of atherosclerotic heart disease and cancer. CHIP plays a significant role as mutations in genes occur under its influence, leading to the emergence of new mutations that directly affect the aforementioned conditions. Currently, not only the assessment of clonal hematopoiesis but also the detection of gene mutations and the study of their growth dynamics play a significant role in the development of cardiovascular diseases.

**Key words:** atherosclerosis, clonal haematopoiesis of uncertain potential and genetic heterogeneity.

Түйіндеме

## ПОТЕНЦИАЛЫ БЕЛГІСІЗ КЛОНДЫҚ ГЕМАТОПОЭЗДІҢ (CHIP) АТЕРОСКЛЕРОЗДЫҢ ДАМУЫНА ӘСЕРІ

**Махаббат С. Бекбосынова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-28-34-617X>

**Салтанат А. Андосова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

**Айсулу С. Рысбекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0002-5612-200X>

**Гульнур Д. Даниярова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5876-7528>

<sup>1</sup> КФ “University Medical Center”, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Бір жасушалы РНҚ секвенциясы саласындағы соңғы зерттеулер атеросклероздағы иммундық жасушалардың субпопуляция құрылымын түсінуді жақсартты. Жаңа технологиялардың көмегімен атеросклерозға қатысатын иммундық жасушалардың жаңа субпопуляциялары анықталды. Сонымен қатар, жүрек-қан тамырлары қауіпінің салыстырмалы түрде кең таралған және күшті факторы пайда болды: белгісіз потенциалы бар клондық гематопоз, бұл процесс өмір бойы соматикалық мутация концентрациясының жоғарылауына және айналымдағы лейкоциттердің мутантты клондарының түзілуіне байланысты пайда болады. CHIP бар адамдар дәстүрлі қауіп факторларына қарамастан миокард инфарктісі және инсульт сияқты кардиоваскулярлық аурулардың жоғары қауіпін дамытады.

**Зерттеу мақсаты:** анықталмаған потенциалды клондық гематопоздің (CHIP) жүрек-қан тамырлары ауруларына жаңа қауіп факторы туралы ақпаратты талдау, сондай-ақ жүрек-қан тамырлары ауруларымен байланысты зерттеу

**Іздеу стратегиясы:** соңғы 10 жыл ішінде PubMed және Elsevier дерекқорларында CHIP және жүрек-қан тамырлары аурулары арасындағы байланысты зерттейтін зерттеулерге баса назар аударып, басылымдарды іздеу жүргізілді. Шолудың негізі атеросклерозға қатысты мәселелердің заманауи аспектілеріне назар аударып, дәлелді эксперименттік және клиникалық базаны ұсынатын мақалалар болды. Бұл шолу атеросклероздағы иммундық жүйе жасушаларының жасушалық гетерогенділігін зерттеу саласындағы соңғы деректерді, сондай-ақ оның дамуындағы клондық гематопоздің рөлін көрсетеді.

**Нәтижелер:** зерттеулер CHIP қабыну және эндотелий дисфункциясы механизмдері арқылы атеросклероздың даму қауіпінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін екенін көрсетеді. Бұл жүрек-қан тамырлары ауруларының алдын алу мен емдеудің жаңа терапиялық тәсілдеріне мүмкіндіктер ашады.

**Қорытындылар:** жүрек-қан тамырлары және онкологиялық аурулардың патогенезінде клондық гематопоз (КГ) жалпы компонент ретінде әрекет етеді. Клондық гематопоздің әсерінен болатын гендердегі мутациялар жаңа мутациялардың пайда болуының кілті болып табылады, олар өз кезегінде нозологияларды қалыптастырады және жеделдетеді. Клондық гематопозді бағалаудың рөлі гендердегі мутацияны анықтауда ғана емес, сонымен қатар олардың өсу динамикасында да маңызды рөл атқарады.

**Түйінді сөздер:** атеросклероз, клональный гематопоз, клональный гематопоз неопределенного потенциала.

**Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Рысбекова А.С., Даниярова Г.Д. Влияние клонального гематопоза с неопределенным потенциалом (CHIP) на развитие атеросклероза // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 202-210. doi 10.34689/SH.2024.26.4.023

Bekbosynova M.S., Andosova S.A., Rysbekova A.S., Daniyarova G.D. Influence of clonal haematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) on the development of atherosclerosis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 202-210. doi 10.34689/SH.2024.26.4.023

Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Рысбекова А.С., Даниярова Г.Д. Потенциалы белгісіз клондық гематопоздің (CHIP) атеросклероздың дамуына әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 202-210. doi 10.34689/SH.2024.26.4.023

### Введение

Наиболее распространенной причиной смерти во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), на их долю приходится 31% всех смертей в мире. По статистическим данным в 2016 году 17,9 миллиона человек умерли по сердечно-сосудистым причинам, из них 85% были связаны либо с ишемической болезнью сердца, либо с цереброваскулярными событиями [5]. Сердечно-сосудистые заболевания создают огромное финансовое бремя и составляют значительную долю расходов на здравоохранение [4]. ССЗ заболевания становятся гораздо более распространенными с возрастом, ожидается что к 2035 году 25% населения планеты будет старше 65 лет [51,52]. Традиционные факторы риска не позволяют полностью прогнозировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти людей старше 65 лет [52]. Ряд популяционных исследований указывает, что старение человека связано с увеличением частоты соматических мутаций в системе кроветворения, когда гемопоэтические стволовые клетки костного мозга поддерживают некоторые генетические изменения в определенных генах и эти клетки могут давать клоны мутировавших лейкоцитов, которые появляются в периферической крови [39]. У большинства людей, которые имеют циркулирующие клоны мутировавших лейкоцитов, никогда не разовьется лейкемия, отсюда и термин «неопределенный потенциал» клонального гемопоэза (СНП). Для развития онкологии обычно требуется мутация в двух или трех генах-драйверах лейкоза в одном и том же лейкоцитарном клоне, что является относительно редким явлением, которое возникает только у 0,5–1% в год у носителей данной мутации. Серия больших популяционных исследований [31, 32], проанализированных с помощью полноэкзомного секвенирования, показала, что носители СНП имеют высокую распространенность сердечно-сосудистых событий и смертей из-за острого инфаркта миокарда (ОИМ) и инсульта. Более того, недавние данные показывают, что у выживших после инфаркта миокарда с СНП наблюдается повышенная смертность и ухудшение исходов сердечной недостаточности. Таким образом, СНП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 40% независимо от традиционных факторов риска [12].

В попытке лучше понять этиологию сердечно-сосудистых заболеваний, исследования последних двух десятилетий сосредоточены на выявлении распространенных мутаций зародышевой линии, которые вносят вклад в патогенез заболевания [30,23]. Это мутации, которые наследуются от родителей и присутствуют во всех тканях организма. Однако мутации также могут возникать спонтанно в течение жизни человека. Эти мутации называются соматическими или постзиготными мутациями, и в большинстве случаев они не приводят к каким-либо фенотипическим последствиям для индивидуума [55]. Однако в некоторых случаях размножение мутантного клона прогрессирует, посредством соматической мутации [37]. В результате формируется соматический мозаицизм [55,15]. Подобно мутациям зародышевой линии, соматические мутации могут приводить к

заболеваниям, и хорошо известным примером является рак [15, 54]. Соматические мутации также связаны с развитием многих других заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания [54,43.62]. Учитывая бремя, которое несут сердечно-сосудистые заболевания во всем мире, необходимо лучше понять роль, соматической мутации в патогенезе ССЗ. С возрастом происходит накопление мутации в соматических клетках, и поэтому неудивительно, что соматический мозаицизм является признаком старения многих тканей [32]. Соматический мозаицизм чаще обнаруживается в тканях с высокой степенью пролиферации, таких как кроветворная система, которая отвечает за выработку более 100 миллиардов клеток крови в день. Было подсчитано, что гемопоэтические стволовые клетки (HSP), предшественники всех зрелых клеток крови, развивают  $0,13 \pm 0,02$  экзонических мутаций за год жизни, и, таким образом, можно оценить, что к 50 годам у человека накопится в среднем 5 мутаций кодирующего гена внутри каждого HSPC [25]. Если случайно одна из этих мутаций дает конкурентное преимущество HSP — например, способствуя его пролиферации, самообновлению, выживанию или некоторой их комбинации, - это может привести к распространению мутантного клона с непропорционально высокой скоростью по сравнению с другими HSP [8]. В результате мутация, полученная из HSP, будет распространяться через кроветворную систему и в ее непосредственное клеточное потомство, давая начало генетически отличной популяции зрелых клеток крови.

Доказательством того, что клональные процессы происходят в стареющей системе кроветворения, были получены в результате исследований, изучавших характер инактивации X-хромосомы от матери к отцу в белых кровяных клетках здоровых женщин [9]. Используемый метод первоначально был разработан для изучения клонального происхождения рака, поскольку на ранних стадиях эмбрионального развития у женщины каждая клетка подвергается случайной инактивации одной из своих X-хромосом, поэтому отклонение от прогнозируемого соотношения 1:1 материнской и отцовской модели инактивации X-хромосом может свидетельствовать о клональной экспансии. В этих исследованиях было замечено, что здоровые женщины старше 60 лет с большей вероятностью демонстрировали значительное искажение одной из своих неактивных X-хромосом по сравнению с более молодыми женщинами [9]. Последующее исследование выявило, что женщины, у которых в крови наблюдался неактивный перекоп X-хромосомы, с большей вероятностью также обладали мутацией в эпигенетическом регуляторе и гене-возбудителе рака крови *ten eleven* транслокации 2 (TET2) [10]. Недавние исследования по секвенированию экзомов обнаружили наличие часто встречающихся aberrантных клональных расширений в гемопоэтических клетках у пожилых людей [35,54,5,24,57]. В частности, два исследования, опубликованные в 2012 году, выявили наличие мозаичных хромосомных изменений в крови здоровых людей, и частота этих изменений резко увеличивалась с

возрастом [24,61]. В 2014 году в трех независимых исследованиях проводилось секвенирование экзона для изучения частоты мутаций в конкретных генах, периодически мутирующих при гематологических злокачественных новообразованиях [35,27,57]. Было установлено, что у большинства из них никогда не разовьется злокачественное новообразование, поскольку эти состояния относительно редки и, как правило, требуют приобретения множественных онкогенных мутаций в соответствии с теорией многоступенчатого лейкемогенеза [35, 27, 58]. Таким образом, основываясь на этих наблюдениях, это состояние было названо клональным кроветворением с неопределенным потенциалом, или CHIP [53].

Клональный гематопоз может возникать и у полностью здоровых людей, у которых клональная популяция может составлять менее 2% в крови, но возрастает с возрастом. Недавние исследования показали, что 10-20% населения старше 70 лет имеют CHIP [27]. Клональный гематопоз характеризуется латентным течением и к моменту достижения возраста 70 лет процент мутантных клонов может превышать 2% от общего числа циркулирующих ядерсодержащих клеток крови. Возраст является доминирующим фактором риска, но механистические основы того, почему возраст предрасполагает к ССЗ, не полностью поняты. Хотя возраст связан с приобретением и кумулятивным воздействием традиционных факторов риска, но все же не полностью объясняют связь между возрастом и ССЗ [54, 53]. Ранее описанные механизмы, сопровождающие старение, включают в себя эпигенетические изменения эндотелиальных клеток, снижение регенеративных возможностей клеток-предшественников сосудистых клеток, изменение функции гладких мышц сосудов, и пролиферация в результате нестабильности бляшек из-за стареющих клеток макрофагов с дополнительным вкладом от окислительного стресса. Ключевые проблемы заключаются в том, что являются ли предлагаемые факторы причинными для атеросклероза или коррелируют с возрастом [25].

Клональный гематопоз может проявляться как потенциальное предраковое состояние, так и как потенциальный фактор риска для развития атеросклероза. Исследования, проводимые в настоящее время показывают, что мутации в ключевых генах клонального гематопоза увеличивают вероятность возникновения острых состояний, таких как острый миелоидный лейкоз и острый инфаркт миокарда, которые ранее считались независимыми друг от друга. В клиническом исследовании [32], где были достигнуты низкие показатели общего холестерина и ЛПНП, 10% имели рецидивирующие события ССЗ в течение последующих 2 лет [25]. Смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний высока, и между ними существует тесная связь с CHIP, что делает последнее состояние объектом пристального изучения.

**Цель исследования:** анализ информации о новом факторе риска ССЗ клональном гематопозе неопределенного потенциала (CHIP), а также изучение взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

**Стратегия поиска.** Проведен поиск публикаций, соответствующих тематике исследования в базах данных Кокрановской библиотеки, PubMed, Web of Science и Elsevier в периоде 2010 г по март 2024г., представляющих сведения о влиянии клонального гематопоза с неопределенным потенциалом (CHIP) на развитие атеросклероза.

**Критерии включения:** статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базу по наиболее современным вопросам, касающимся связи клонального гематопоза с атеросклерозом. При осуществлении поиска использовались следующие ключевые слова: «атеросклероз», «клональный гематопоз с неопределенным потенциалом», «генетическая гетерогенность», секвенирование геномной ДНК, CHIP. статистика: Подходящими для включения считались все рецензируемые опубликованные статьи с участием более 100 человек в исследовании с соответствующими материалами о распространенности и этнической принадлежности. Отбор публикаций был произведен согласно алгоритму отбора статей (Рисунок 1).

**Критерии исключения:** письма, рефераты и статьи в которых не сообщались статистические результаты по оценке эффекта 95% доверительного интервала. Исключались исследования с неясной методологией также статьи имеющие низкую доказательную базу.

## Результаты

### Распространенность CHIP

В 2014 году в двух исследованиях оценивалась распространенность людей с CHIP [17,25]. При анализе образцов крови CHIP встречается редко в возрасте до 40 лет, затем его распространенность коррелирует с возрастом и увеличивается, около 5% и встречается в возрасте 60 лет, и удваивается на 10–20% в возрасте старше 65 - 70 лет. *Busque L. и др.* проанализировали популяцию старше 75 лет, было обнаружено что 23% группы имели CHIP. [8,10]. Некоторые авторы сообщают о более высокой распространенности CHIP у здоровых лиц (40% после 50 лет) при выявлении мутаций в костном мозге с порогом чувствительности 1% [25]. В качестве эталонного метода анализа ДНК является секвенирование геномной ДНК. Клональный гематопоз включает нормальный состав периферической крови и популяцию мутантных клеток, составляющую не менее 2% лейкоцитов периферической крови (вариантная аллельная фракция или VAF > 2%). На данный момент порог в 2% имеет условное значение, если вариантная аллельная фракция меньше 2% это отражает ошибку секвенирования [47, 48]. Улучшение технологий секвенирования может значительно упростить диагностику определение риска развития кардиоваскулярных заболеваний, даже учитывая мутаций имеющие низкую вариантную аллельную фракцию менее 2%. На данный момент VAF более 2 % является стандартизированным показателем, что значительно облегчает диагностику и анализ исследований о распространенности клональной гематопозической изменчивости (CHIP) [49, 50, 51].

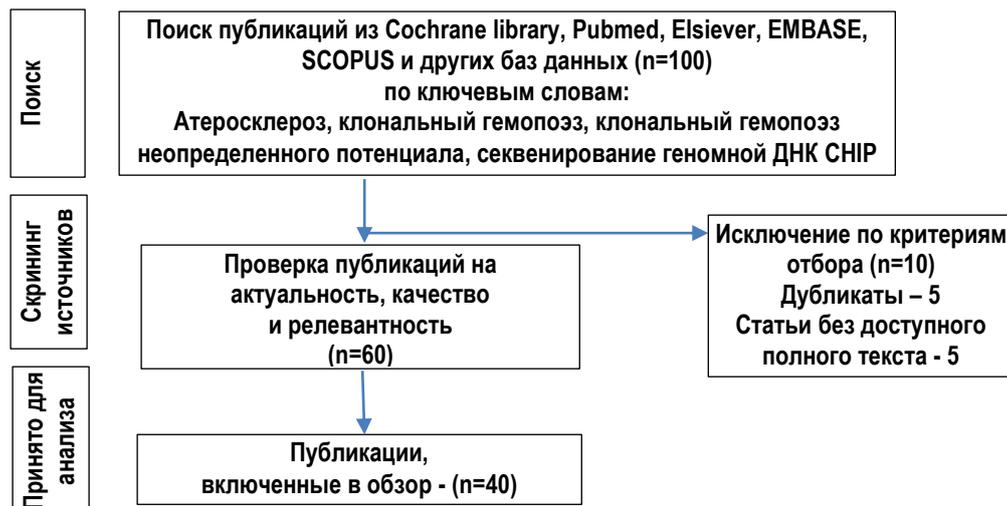


Рисунок 1. Алгоритм отбора публикаций для литературного обзора.  
(Figure 1. Algorithm for selecting publications for a literary review.)

### Мутации «DTA»

Было обнаружено, что многие гены участвуют в клональном гемопоэзе, однако в большинстве случаев у пациентов с CHIP имеется только одна мутация. TET2, DNMT3A и ASXL1 являются наиболее распространенными мутациями при CHIP. Эти три мутации, называемые в литературе по миелоидному лейкозу «мутациями DTA», составляют ~80% всех случаев CHIP. Мутации в DNMT3A, TET2 или ASXL1 приводят к расширению клонов в костном мозге, что приводит к увеличению количества клеток с эпигенетическими изменениями в периферической крови. Эти изменения приводят к усилению экспрессии генов, связанных с воспалительными путями, что, в свою очередь, влияет на прогрессирование атеросклероза [20]. Согласно результатам исследования было выяснено, что степень риска развития ССЗ коррелирует с частотой встречаемости соматических мутаций среди больных CHIP. Например, мутация в гене DNMT3A увеличивает риск развития острых сердечно-сосудистых событий в 1,7 раз и встречается в 50% случаев CHIP, мутация в гене TET2 приводит к увеличению сердечно-сосудистых заболеваний в 1,9 раз и встречается в 20% среди пациентов с CHIP. Дополнительно, риск развития ССЗ увеличивается в 2 раза больше в мутациях гена ASXL1 с частотой встречаемости 5-10%. Редкие мутации в «драйверных» генах CHIP увеличивают риск сердечно-сосудистых событий в 2,2 раза. Миелопролиферативные заболевания имеют сильную корреляцию с редко встречающейся мутацией p.V617F в гене JAK2. Согласно результатам исследования мутация в гене JAK2 в 2,09 раза увеличивает риск развития тромбозов и острого ИМ, и причина истинной полицитемии в 95% случаев связана с данной мутацией в гене JAK2 [34, 35, 36].

Клональный гемопоэз взаимосвязан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности дислипидемии [16]. Частота возникновения ишемической болезни сердца увеличивается в 4 раза, в сравнении с лицами не имеющих мутации в генах CHIP [27]. Необходимо подчеркнуть, что мутации генов

DNMT3A, JAK2, ASXL1 и tEt2 вызывали не только гемобластозы но и приводили к развитию ССЗ. Наблюдалось, что у носителей вышеперечисленных мутаций сосудистая стенка была более кальцинирована. Воспалительные процессы и образования атеросклеротических бляшек часто встречаются у пациентов, имеющих изменения в гене tEt2. Мутация в гене tEt приводит к повышенной продукции цитокинов, в частности интерлейкина 1 $\beta$  что в свою очередь ведет к атеросклерозу. В исследованиях на мышиных моделях показано, что при пересадке клеток костного мозга, имеющие мутации в гене tEt2, размер атеросклеротических бляшек значительно увеличивался [16]. Также имеются данные, что ген PPM1D принимает участие не только в развитии онкологических заболеваний, но и участвует в патогенезе атеросклероза, посредством образования «пенистых» клеток (foam cells) [31].

Таблица 1.

Наиболее часто встречающиеся мутации при CHIP.  
(Table 1. The most common mutations in CHIP).

Мутирующий ген	Частота %
DNMT3A	49,1
TET2	18,9
ASXL1	7,1
PPM1D	2,7
SF3B1	2,7
TP53	2,5
SRSF2	2
CBL	0,6
GNB1	0,5

### Роль DNMT3A в развитии ССЗ.

ДНК-метилтрансфераза 3a (DNMT3A) является часто мутирующим геном при CHIP. DNMT3A кодирует метилтрансферазу, фермент метилтрансфераза катализирует метилирование ДНК, что ведет к дефициту ДНК-метилтрансфераза 3a который в свою очередь, приводит к провоспалительной активации тучных клеток и увеличению производства IFN $\gamma$  Т-клетками. Патогенные мутации DNMT3A усиливают самообновление гемопоэтических стволовых клеток и способствуют

экспрессии генов мультипотентности, подавляя дифференцировку [25]. Это позволяет мутации DNMT3A влиять на все гемопоэтические линии, которые индуцируют и запускают провоспалительную активизацию Т-клеток, а также инфламмосомный комплекс [11].

Используя технологию редактирования гена CRISPR на мышах, было выявлено, что мутация DNMT3A вызывает воспаление. Макрофаги с этой мутацией проявляют повышенный воспалительный ответ. Исследования также показывают, что воспалительная среда может способствовать распространению клеток с мутацией DNMT3A. При хронической инфекции такие мутантные клетки преодолевают обычные и приводят к образованию клонов с мутацией DNMT3A в крови. Воздействие воспалительного интерферона-гамма может стимулировать этот процесс. Эта среда также влияет на сердце, вызывая увеличение его размера, снижение функции и усиление фиброза.

Исследования на пациентах с сердечной недостаточностью и мутацией DNMT3 показали высокий уровень воспалительных маркеров и изменения в клетках крови, например, увеличение Th17/Treg. Эти результаты подчеркивают важность воздействия на воспаление при наличии мутации DNMT3A и связанные с этим проблемы с сердцем [43, 27].

#### **Роль TET2 в развитии ССЗ.**

Вторым наиболее часто мутируемым геном является TET2, который окисляет метильную группу на участках CpG, приводящее к экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ ), IL-6, хемокинов и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ).

В 2017 году Fuster J.J. и др. оценили роль мутаций TET2 в развитии атеросклероза у мышей [16]. В данном исследовании около 10% гемопоэтических стволовых клеток были инактивированы по TET2 что привело к увеличению атеросклероза на 60% в корне аорты по сравнению с контрольной группой. Этот вывод согласуется с результатами исследования, проведенного Jaiswal et al. в том же году, в котором сообщалось, что у мышей, несущих гомозиготную мутацию TET2, наблюдалось увеличение атеросклеротических поражений аорты: от 1,4-кратного в корне аорты до 2,7-кратного в нисходящей аорте по сравнению с контрольными мышами [25 - 28].

#### **Роль мутации CHIP при стенозе аортального клапана.**

В 2020г. опубликованы результаты исследования, посвященные клональному гемопоэзису у пациентов с дегенеративным стенозом аортального клапана, перенесших чрескатетерную имплантацию аортального клапана. Изучалась распространенность и прогноз пациентов с CHIP среди населения со средним возрастом 83 года, перенесших транскатетерную замену аортального клапана (TAVI) для лечения дегенеративного стеноза аортального клапана. Было обнаружено более высокая распространенность CHIP в исследуемой популяции, чем в здоровой контрольной группе: примерно 33% группы TAVI имеют мутацию в DNMT3A или TET2 (единичные два изученных гена) при VAF  $\geq$  2%. Как и в общей популяции, распространенность, по-видимому, увеличивалась с возрастом: 25% у пациентов в возрасте от 55 до 69 лет и более чем 52% у пациентов в возрасте > 90 лет. Средний

возраст пациентов составлял 83 (79,3–86,1) года. При VAF более  $\geq$  2%, 33,3% пациентов что составило 93 из 279 были носителями соматических мутации CHIP-драйвера DNMT3A ( $n = 53$ ) или TET2 ( $n=40$ ), мутации в генах DNMT3A и TET2 были у 10 пациентов. Распространенность мутации в генах DNMT3A и TET2 у пациентов с критическим стенозом аортального клапана имело тенденцию к увеличению с возрастом пациентов 25% (2 из 8 пациентов) в возрастной группе 55–69 лет, до 25,4% (17 из 67) в возрасте 70–79 лет, до 34,7% (65 из 187) в возрасте 80–89 лет и, наконец, до 52,9% (9 из 17) в возрасте 90–99 лет. Также в течение первых 30 дней после TAVI 6 из 186 носителей мутации DNMT3A/TET2 (3,2%) и 2 (1 DNMT3A и 1 TET2) из 93 носителей мутации DNMT3A/TET2 (2,1%) умерли из-за осложнений, связанных с процедурой [38].

Jaiswal S. et al. изучив прогноз носителей CHIP в 2014 году, они обнаружили, что помимо повышенного риска гематологических злокачественных новообразований у них повышен риск общей смертности [25,26]. Этот рост смертности был вызван в первую очередь увеличением смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В этом исследовании риск сердечно-сосудистых ишемических событий был увеличен в 2 раза, а риск ишемического инсульта - в 2,6 раза. Авторы обнаружили, что соматические мутации чаще всего возникали в генах DNMT3A, TET2 и ASXL1. Средний возраст участников исследования BiImage на момент сбора образцов ДНК составлял 70 лет, а медиана времени наблюдения — 2,6 года. Было обнаружено, что 19 из 113 участников с ишемической болезнью сердца (17%) были носителями CHIP по сравнению с 25 из 257 участников контрольной группы (10%) (отношение рисков 1,8; 95% доверительный интервал [ДИ] от 1,1 до 2,9;  $P = 0,03$ ). Средний возраст участников Malmö Diet and Cancer (MDC) на момент сбора образцов ДНК составлял 60 лет, а средний период наблюдения — 17,7 лет. CHIP был выявлен у 21 из 320 участников с ишемической болезнью сердца (7%) по сравнению с 12 из 320 участников контрольной группы (4%) (отношение рисков 2,0; 95% ДИ от 1,2 до 3,1;  $P=0,003$ ). Комбинированный анализ двух когорт в метаанализе с фиксированными эффектами показал, что у носителей CHIP риск возникновения ишемической болезни сердца был в 1,9 раза выше, чем у не носителей (95% ДИ от 1,4 до 2,7;  $P < 0,001$ ). Дополнительно, у носителей CHIP наблюдалось значительное увеличение показателей кальция в коронарных артериях, что наблюдалось посредством компьютерной томографии, сравнительно у лиц не являющимися носителями CHIP имели увеличение в три раза повышенного риск CaScore > 615 единиц Агатстона. Среди людей без ишемической болезни сердца, но с наличием CHIP средний уровень кальцификации коронарных артерий превышает уровень мутаций в 3,3 раза (306 против 92 единиц Агатстона). Данный показатель в 1,8 раза выше среди лиц с коронарной болезнью сердца и CHIP по сравнению с теми, у кого нет мутаций в этих генах (650 по сравнению с 355 единицами Агатстона) [26].

#### **Роль мутации CHIP при ХСН.**

Клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом появился в контексте сердечно-сосудистых заболеваний посредством изучения атеросклеротических

сердечно-сосудистых заболеваний. *Dorsheimer L., Assmus B., Rasper T.* изучили распространенность и прогноз CHIP в популяции из 200 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, средний возраст 65 лет. Исследование продемонстрировало тесную связь между носителями CHIP и частотой, и прогнозом сердечной недостаточности. В метаанализе пяти проспективных популяционных исследований с участием 56 597 участников, у носителей CHIP наблюдался повышенный на 25% вне зависимости от наличия факторов риска ССЗ [14]. Эта ассоциация не имела связи от этиологии развития сердечной недостаточности. Кроме того, было выявлено, что мутации в генах *TET2*, *ASXL1* и *JAK2* имели непосредственную связь с повышенным риском развития сердечной недостаточности, а мутация в гене *DNMT3A* — не выявили связи с сердечной недостаточностью [63]. Носительство CHIP имело не только связь с развитием СН, но и влияло на прогноз сердечной недостаточности. Мутации в генах *DNMT3A* или *TET2* вне зависимости от этиологии сердечной недостаточности, имели худший долгосрочный клинический исход (т.е. смерть или повторную госпитализацию), чем лица, не являющиеся носителями [14,51]. Повышенная экспрессия провоспалительных генов в моноцитах и признаки активации Т-клеток наблюдалась у пациентов с сердечной недостаточностью, несущих мутацию *DNMT3A* посредством анализа секвенирования одноклеточной РНК [2]. На прогноз сердечной недостаточности могут повлиять более мелкие клоны (VAF <2%). Согласно *Assmus B. и др.* [3] порог VAF для прогностической значимости CHIP при сердечной недостаточности были носителями мутации *DNMT3A* и/или *TET2* с VAF > 0,5%, а оптимальные пороговые значения VAF для прогнозирования смерти от всех причин составили 1,15 и 0,73%. Данное исследование показало, что 227 из 404 пациентов (56,2%) с сердечной недостаточностью мутация *DNMT3A* или *TET2* с VAF выше пороговых значений была связана с 1,8-кратным увеличением смертности у пациентов с сердечной недостаточностью [3]. Тем не менее, необходимы исследования для определения влияния небольших клонов на другие болезни с поражением сердечно-сосудистой системы.

*Jaiswal S* и *Libby P.* обнаружили, что носительство CHIP, возможно является одним из мощных факторов риска, связанных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, и носительство CHIP имеет более высокие риски, чем традиционные факторы риска, однако остаются некоторые вопросы, является ли CHIP независимым фактором риска или его носительство усиливает уже существующие сердечно-сосудистые заболевания у людей, имеющих традиционные факторы риска [25,32].

**Заключение:** В заключение, клонированная гематопоэз представляет собой перспективное направление для будущего контроля сердечно-сосудистых рисков, а также гематоонкологических заболеваний. Однако для этого необходимо дополнительно изучить взаимосвязи, помимо воспалительного окружения, такие как метаболическое и мезенхимальное взаимодействие, что, вероятно, позволит выявить новые цели для потенциальных превентивных лечебных опций.

Таким образом, вышеперечисленные данные подтверждают гипотезу о том, что соматические мутации в кроветворных клетках способствуют развитию атеросклероза у человека. Мы предполагаем, что клональное кроветворение может быть модифицируемым фактором риска, возможно, за счет применения препаратов, снижающих уровень холестерина, или воздействия на специфические воспалительные процессы.

Что касается сердечной недостаточности, то важным вопросом является то, как клонированный гематопоэз, воспаление и атеросклероз переплетаются в эволюции заболевания и влияют на прогноз. Для достижения этой цели данный обзор стремится повысить осведомленность о сердечной недостаточности и указать на наиболее значимые направления для будущих исследований. Более глубокое понимание этих различных взаимодействий и механизмов может открыть новые возможности для перевода этих знаний в клиническую практику, не только для лечения, но и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

**Конфликт интересов** - не заявлен.

**Благодарности:** нет.

**Финансирование:** Настоящее исследование профинансировано Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ПЦФ № BR21881970). Спонсоры не играли никакой роли в разработке исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации или подготовке рукописи.

#### **Литература:**

1. *Abplanalp W.T., Cremer S., John D. et al.* Clonal hematopoiesis-driver DNMT3A mutations alter immune cells in heart failure. *Circ Res.* 2021.128:216–28.
2. *Abelson S., Collord G., Ng S.W.K. et al.* Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature.* 2018. 559:400–4. doi:10.1038/s41586-018-0317-6.
3. *Assmus B., Cremer S., Kirschbaum K., et al.* Clonal haematopoiesis in chronic ischaemic heart failure: prognostic role of clone size for DNMT3A- and TET2-driver gene mutations. *Eur Heart J.* 2021. 42:257–65.
4. *Bloom D.E., Cafiero E.T., Jané-Llopis E., Abrahams-Gessel S., Bloom L.R. et al.* 2011. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum. [http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Harvard\\_HE\\_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases\\_2011.pdf](http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf)
5. *Bonnefond A., Skrobek B., Lobbens S., Eury E., Thuillier D. et al.* Association between large detectable clonal mosaicism and type 2 diabetes with vascular complications. *Nat. Genet.* 2013. 45:1040–43
6. *Bowman R.L., Busque L., Levine R.L.* Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies. *Cell Stem Cell* 2018. 22:157–70
7. *Buscarlet M., et al.* Lineage restriction analyses in CHIP indicate myeloid bias for TET2 and multipotent stem cell origin for DNMT3A. *Blood.* 2018. 132(3): p. 277–280.
8. *Busque L., Sun M., Buscarlet M., Ayachi S., Feroz Zada Y., et al.* High-sensitivity C-reactive protein is associated with clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Blood Adv.* 2020. 4(11):2430–2438. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000770.

9. Busque L., Mio R., Mattioli J., Brais E., Blais N. et al. 1996. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: Lyonization ratios vary with age. *Blood*. 88:59–65
10. Busque L., Patel J.P., Figueroa M.E., Vasanthakumar A., Provost S., et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat. Genet.* 2012. 44:1179–81
11. Challen G.A. et al. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. *Nat Genet.* 2011. 44(1): p. 23–31.
12. Demidov O.N., Kek C., Shreeram S., timofeev O., Fornace A.J. et al. The role of the MKK6/p38 MAPK pathway in Wip1-dependent regulation of Erbb2- driven mammary gland tumorigenesis. *Oncogene*. 2007. 26(17): 2502-2506. DOI:10.1038/sj.onc.1210032.
13. Demidov O.N., timofeev O., Lwin H.N., Kek C., Appella E. et al. Wip1 phosphatase regulates p53-dependent apoptosis of stem cells and tumorigenesis in the mouse intestine. *Cell Stem Cell*. 2007; 1(2): 180-190. DOI:10.1016/j.stem.2007.05.020.
14. Dorsheimer L., Assmus B., Rasper T. et al. Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2019. 4:25–33.
15. Forsberg LA, Gisselsson D, Dumanski JP. Mosaicism in health and disease—clones picking up speed // *Nat. Rev. Genet.* 2017. 18:128–42
16. Fuster J.J., MacLauchlan S., Zuriaga M.A., Polackal M.N., Ostriker A.C., Chakraborty R., et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 2017. 24;355(6327):842-847. doi: 10.1126/science.aag1381.
17. Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E., Lindberg J., Rose S.A., Bakhoum S.F., Chambert K., Mick E., Neale B.M., Fromer M., et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014. 371(26):2477-87. doi: 10.1056/NEJMoa1409405.
18. Goloudina A.R., Kochetkova E.Y., Pospelova T.V., Demidov O.N. Wip1 phosphatase: between p53 and MAPK kinases pathways. *Oncotarget*. 2016. 7(21): 31563-31571. DOI:10.18632/oncotarget.7325.
19. Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D., Danis L., Gong X.Q., Shao Q., Liu X., Veinot J.P. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2006. 354(25):2677-88. doi: 10.1056/NEJMoa052800. PMID: 16790700
20. Grigorash B.B., Uyanik B., et al. Wip1 inhibition leads to severe pro-inflammatory phenotype in skin in response to chemical irritation. *J Dermatol Sci.* 2017. 87(1): 85-88. DOI:10.1016/j.jdermsci.2017.03.021.
21. Guermouche H., Ravalet N., Gallay N. et al. High prevalence of clonal hematopoiesis in the blood and bone marrow of healthy volunteers *Blood Adv* // 2020. 4: 3550-3557
22. Heyde A., Rohde D., McAlpine C.S. et al. Increased stem cell proliferation in atherosclerosis accelerates clonal hematopoiesis. *Cell*. 2021. 184:1348-61.e22. doi:10.1016/j.cell.2021.01.049.
23. Hsu J.I., Dayaram t., Tovy A., De Braekeleer E., Jeong M. et al. PPM1D Mutations Drive Clonal Hematopoiesis in Response to Cytotoxic Chemotherapy. *Cell Stem Cell*. 2018. 23(5): 700-713. DOI:10.1016/j.stem.2018.10.004.
24. Jacobs K.B., Yeager M., Zhou W., Wacholder S., Wang Z. et al. Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer. *Nat. Genet.* 2012. 44:651–58.
25. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J. et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017. 377. 111 – 121
26. Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J. et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2014. 371:2488-98. doi:10.1056/nejmoa1408617.
27. Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., Manning A., Grauman P.V. et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2014. 371. 2488–98
28. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., Gibson C.J., Bick A.G., Shvartz E., McConkey M., et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017. 377(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1701719.
29. Jeong M. et al. Loss of Dnmt3a Immortalizes Hematopoietic Stem Cells In Vivo. *Cell Rep*. 2018. 23(1): p. 1–10
30. Khera A.V., Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat. Rev. Genet.* 2017. 18(6):331-344. doi: 10.1038/nrg.2016.160. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28286336; PMCID: PMC5935119.
31. Le Guezennec X., brichkina A., Huang Y.F., Kostromina E., Han W., bulavin D.V. Wip1-dependent regulation of autophagy, obesity, and atherosclerosis. *Cell Metab*. 2012. 16(1): 68-80. DOI:10.1016/j.cmet.2012.06.003.
32. Libby P., Jaiswal S., Lin A.E., Ebert B.L. CHIPping Away at the Pathogenesis of Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2019. 4(1):5-6. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4039. PMID: 30566187.
33. Libby P., Sidlow R., Lin A.E., Gupta D., Jones L.W., Moslehi J., Zeiher A., Jaiswal S., Schulz C., Blankstein R., Bolton K.L., Steensma D., Levine R.L., Ebert B.L. Clonal Hematopoiesis: Crossroads of Aging, Cardiovascular Disease, and Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019. 74(4):567-577. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.007.
34. Loewe L., Hill W.G. The population genetics of mutations: good, bad and indifferent. *Philos. Trans. R. Soc. B*. 2010. 365:1153–67
35. Loh P.R., Genovese G., Handsaker R.E., Finucane H.K., Reshef Y.A. et al. Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations. *Nature*. 2018. 559:350–55
36. Luzzatto L. Somatic mutations in cancer development. *Environ. Health*. 2011. 10(Suppl. 1):S12.
37. Martincorena I., Campbell P.J. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*. 2015. 349:1483–89
38. Mas-Peiro S., Hoffmann J., Fichtlscherer S., Dorsheimer L., Rieger M.A., Dimmeler S., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M. Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2020. 41(8):933-939. doi: 10.1093/eurheartj/ehz591.
39. Evans M.A., Sano S., Walsh K. Cardiovascular Disease, Aging, and Clonal Hematopoiesis. *Annu Rev Pathol.* 2020. 15:419-438. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032544.

40. Mistryotis P., Andreadis S.T. Vascular aging: Molecular mechanisms and potential treatments for vascular rejuvenation. *Ageing Res Rev.* 2017. 37:94-116. doi: 10.1016/j.arr.2017.05.006.
41. Natarajan P., Jaiswal S., Kathiresan S. Clonal Hematopoiesis: Somatic Mutations in Blood Cells and Atherosclerosis. *Circ Genom Precis Med.* 2018. 11(7):e001926. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.001926.
42. O'Donnell C.J., Nabel E.G. Genomics of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2011. 365:2098-109
43. Pascual-Figal D.A., Bayes-Genis A., Díez-Díez M., et al. Clonal hematopoiesis and risk of progression of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021. 77:1747-59
44. Razavi P., Li B.T., Brown D.N. et al. High-intensity sequencing reveals the sources of plasma circulating cell-free DNA variants. *Nat Med.* 2019. 25:1928-37. doi:10.1038/s41591-019-0652-7.
45. Ruark E., Snape K., Humburg P., Loveday C., bajrami I. et al. Mosaic PPM1D mutations are associated with predisposition to breast and ovarian cancer. *Nature.* 2013. 493(7432): 406-410. DOI:10.1038/nature11725.
46. Sabatine M.S. et al. Evolocumab in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017. 377:787-788. doi: 10.1056/NEJMc1708587 <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCGEN.118.001926>
47. Sano S. et al. CRISPR-Mediated Gene Editing to Assess the Roles of Tet2 and Dnmt3a in Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2018. 123(3): p. 335-341.
48. Sano S., et al. CRISPR-Mediated Gene Editing to Assess the Roles of Tet2 and Dnmt3a in Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2018. 123(3): p. 335-341.
49. Shlush L.I. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood.* 2018. 131:496-504
50. Silver A.J., Jaiswal S. Clonal hematopoiesis: pre-cancer PLUS. *Adv. Cancer Res.* 2019. 141:85-128
51. Sniderman A.D., Furberg C.D. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *Lancet.* 2008. 371:1547-49.
52. Steenman M., Lande G. Cardiac aging and heart disease in humans. *Biophys. Rev.* 2017. 9:131-37.
53. Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S., et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2015. 126:9-16. doi:10.1182/blood-2015-03-631747
54. Steensma D.P., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis as a model for premalignant changes during aging. *Exp Hematol.* 2020. 83:48-56. doi: 10.1016/j.exphem.2019.12.001.
55. Tefferi A., Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncology.* 2015. 1:97-105. doi:10.1001/jamaoncol.2015.89.
56. Uyanik B., Grigorash B.B., Goloudina A.R., Demidov O.N. DNA damage-induced phosphatase Wip1 in regulation of hematopoiesis, immune system and inflammation. *Cell Death Discov.* 2017. 3: 17018-17022. DOI:10.1038/cddiscovery.2017.18.
57. Vijg J. Somatic mutations, genome mosaicism, cancer and aging. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2014. 26:141-49
58. Vineis P., Schatzkin A. Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis.* 2010. 31:1703-9.
59. Welch J.S., Ley T.J., Link D.C., Miller C.A., Larson D.E. et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell.* 2012. 150:264-78.
60. WHO (World Health Organ.). *Cardiovascular diseases (CVDs).* 2017. WHO [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
61. Xie M., Lu C., Wang J., McLellan M.D., Johnson K.J. et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat. Med.* 2014. 20:1472-78.
62. Young A.L., Challen G.A., Birman B.M. et al. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun.* 2016.7:12484. doi:10.1038/ncomms12484
63. Yu B., Roberts M.B., Raffield L.M. et al. Supplemental association of clonal hematopoiesis with incident heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021. 78:42-52.
64. Zink F., Stacey S.N., Norddahl G.L., Frigge M.L., Magnusson O.T. et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood.* 2017. 130: 742-52.

#### Сведения об авторах:

**Бекбосынова Махаббат Сансызбаевна** – ассоциированный профессор, PhD, заместитель Председателя Правления Корпоративного фонда “University Medical Center”, пр. Туран 38, 010000 г. Астана, Республика Казахстан, E-mail: m.bekbosynova@umc.org.kz, Телефон: +77172703753, 8 (7172) 70 31 00

**Андосова Салтанат Абдижановна** - к.м.н., заведующая Отделения кардиология №1, Корпоративного фонда “University Medical Center”, пр. Туран 38, 010000 г. Астана, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, д.103. E-mail: cardiacsurgeryres@gmail.com, Телефон: +77172703094

**Рысбекова Айсулу Султангалиевна.** – врач кардиолог Центр Сердца Корпоративного фонда “University Medical Center”, пр. Туран 38, 010000 г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: aikon9\_94@mail.ru, Телефон: +7 707 163 1750

**Даниярова Гулнур Даниярқызы** – магистр общественного здравоохранения, ученый секретарь Корпоративного фонда “University Medical Center”, пр. Туран 38, 010000 г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: daniyarova.g@umc.org.kz, Телефон: +77055965060

#### Автор корреспонденции:

**Андосова Салтанат Абдижановна** - к.м.н., заведующая Отделения кардиология №1, Корпоративного фонда “University Medical Center”, пр. Туран 38, 010000 г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, д.103.

**E-mail:** cardiacsurgeryres@gmail.com,

**Телефон:** +7 717 270 30 94.