

© А.Н. Богданов^{1,2,3}, Е.О. Куневич⁴, М.А. Михалева⁵, С.В. Волошин^{2,4},
С.М. Алексеев^{4,6}

Клональный гемопоэз, индуцированный экзогенными факторами

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация³Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, Российская Федерация⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Российская Федерация⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация© Alexander N. Bogdanov^{1,2,3}, Evgenii O. Kunevich⁴, Mariia A. Mikhaleva⁵, Sergey V. Voloshin^{2,4},
Sergey M. Alekseev^{4,6}

Clonal Hematopoiesis Induced by Exogenous Factors

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation³City Hospital No. 40, St. Petersburg, Sestroretsk, the Russian Federation⁴Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, the Russian Federation⁵Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, the Russian Federation⁶N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

С возрастом во всех тканях увеличивается количество соматических мутаций в генах. Лучше всего данный процесс изучен в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК). Некоторые мутации могут привести к пролиферативному преимуществу и экспансии ГСК с образованием клона и развитием клонального гемопоэза (КГ). Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП) характеризуется наличием клона при отсутствии опухолей системы крови. Развитие КГ и КГНП ассоциировано с увеличением риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и гематологических неоплазий. Развитию КГ и КГНП способствуют лучевая и химиотерапия, факторы внешней среды. Для старения характерны мутации так называемой группы генов DTA (аббревиатура, образованная первыми буквами генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*). При внешних воздействиях (химиотерапия, лучевая терапия, экологические токсины, облучение при космических полетах) чаще мутируют гены, регулирующие ответ на повреждение ДНК — группа DDR (сокращенно от DNA damage response): *TP53*, *PPM1D*, *BRCC3*, *CHEK2*. В связи с повышенным риском развития злокачественных новообразований, лица с КГ и КГНП нуждаются в динамическом наблюдении.

Ключевые слова: клональный гемопоэз; опухоли системы крови; химиотерапия; лучевая терапия; факторы внешней среды; секвенирование нового поколения

Для цитирования: Богданов А.Н., Куневич Е.О., Михалева М.А., Волошин С.В., Алексеев С.М. Клональный гемопоэз, индуцированный экзогенными факторами. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 468-476.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2472

The burden of somatic mutations accumulates across all tissues with age. This process is best characterized in hematopoietic stem cells (HSCs). Certain mutations can confer a proliferative advantage, leading to clonal expansion of HSCs and the development of clonal hematopoiesis (CH). Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) is defined by the presence of a clonal population in the absence of hematologic malignancies. Both CH and CHIP are associated with an increased risk of cardiovascular disease and hematologic neoplasms. Such factors as radiation, chemotherapy, and environmental exposures contribute to the development of CH and CHIP. Age-related CH typically involves mutations in the so-called “DTA” genes (an acronym for *DNMT3A*, *TET2*, and *ASXL1*). In contrast, CH induced by external exposures (e.g., chemotherapy, radiation therapy, environmental toxins, or cosmic radiation) more frequently involves mutations in genes regulating the DNA damage response (DDR), including *TP53*, *PPM1D*, *BRCC3*, and *CHEK2*. Given the elevated risk of subsequent malignancies, individuals with CH and CHIP require long-term clinical surveillance.

Keywords: clonal hematopoiesis; hematological malignancies; chemotherapy; radiation therapy; environmental factors; next-generation sequencing

For Citation: Alexander N. Bogdanov, Evgenii O. Kunevich, Mariia A. Mikhaleva, Sergey V. Voloshin, Sergey M. Alekseev. Clonal hematopoiesis induced by exogenous factors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2):468-476.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2472

Введение

Количество соматических мутаций в различных тканях увеличивается с возрастом и связано с риском развития злокачественных опухолей и ряда неопухолевых заболеваний. Соматический мутагенез стволовых клеток приводит к возникновению генетически дивергентных клональных популяций клеток и снижению разнообразия их пула [1, 2].

Лучше всего клональная эволюция изучена в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК), рис. 1. На протяжении жизни все соматические клетки, в том числе ГСК, непрерывно накапливают мутации, приобретая до 10 мутаций в год. К 20 годам большинство ГСК будут иметь две кодирующие и около 200 некодирующих мутаций, которые также могут влиять на функцию клеток. Таким образом, при наличии 100 000 ГСК к 20 годам накопится 200 000 кодирующих мутаций в 20 000 генов, которые продолжают линейно увеличиваться с возрастом [3]. Большинство мутаций не влияют на функцию ГСК, однако некоторые способны обеспечить пролиферативное преимущество и экспансию мутировавшей ГСК с образованием клона [4].

Клональный гемопоэз (КГ) — состояние, при котором одна или несколько ГСК вносят непропорциональный вклад в продукцию клеток периферической крови [5, 6]. Частота КГ увеличивается с возрастом и достигает 20 % у людей старше 70 лет [2, 5, 6].

Идентифицировано около 20 генов, мутации которых способствуют развитию КГ [7]. Чаще всего мутируют гены трех классов: эпигенетические регуляторы (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *EZH2*, *ZRSR2* и др.), факторы сплайсинга (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *SF3A1*) и гены ответа на повреждение ДНК (*TP53*, *PPM1D*, *ATM* и др.), реже — гены когезина, сигнальных молекул и гемопоэтических факторов транскрипции [8], рис. 2.

Внедрение технологии секвенирования нового поколения (*next-generation sequencing*, NGS) открыло новый этап изучения КГ. В 2014 г. установлено, что развитие КГ обычно связано с DTA-мутациями (аббревиатура, образованная первыми буквами генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*) и ассоциируется с повышенным риском развития злокачественных опухолей системы крови [5, 6]. В 2015 г. введено понятие КГ неопределенного потенциала — КГНП (*clonal hematopoiesis of indeterminate potential*, CHIP), который диагностируют при наличии, по крайней мере, одной соматической мутации, связанной с онкогематологическим заболеванием

(*DNMT3A*, *TET2*, *JAK2*, *ASXL1*, *TP53*, *PPM1D* и др.), или другого клонального состояния (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, моноклональная гаммапатия неясного значения, моноклональный В-клеточный лимфоцитоз и др.) при частоте вариантного аллеля не менее 2 % (≥ 4 % для мутаций генов, сцепленных с X-хромосомой, у мужчин) и отсутствии морфологических критериев опухоли системы крови [9, 10]. Термин «неопределенный потенциал» означает неясность исхода: при КГНП повышен риск развития опухолей системы крови и ряда других заболеваний, однако в большинстве случаев клональная экспансия носит доброкачественный характер [11].

Развитие КГНП приводит к увеличению риска гематологических опухолей на 0,5–1 % в год по сравнению с лицами без КГНП [8]. Кроме того, КГНП выявляется при заболеваниях, связанных со старением (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения), воздействии внешних факторов, которые приводят к повреждению ДНК и репликативному стрессу [12, 13, 14].

Темпы развития КГ и КГНП у людей с одинаковыми мутациями различаются на десятилетия. Это позволяет предположить, что условия окружающей среды влияют на скорость развития КГ и могут способствовать выживанию мутантных клонов [15].

Важными факторами, способствующими развитию КГ, являются лучевая и химиотерапия злокачественных опухолей, экологический стресс, облучение при пилотируемых космических полетах [15, 16, 17].

Клональный гемопоэз и химиотерапия

Развитие КГ после химиотерапии изначально рассматривалось как событие *de novo*, но в настоящее время скорее как клональный отбор и эволюционный процесс для сохранения преимущества приспособленности ГСК [16]. Некоторые мутации увеличивают риск развития миелоидных неоплазий, связанных с терапией (*therapy related myeloid neoplasms*, t-MN), причем этот риск выше при наличии КГ до начала химиотерапии [12].

В группу t-MN входят миелоидные опухоли (миелодиспластический синдром, миелодиспластический синдром / миелолипролиферативные новообразования и острый миелоидный лейкоз), возникающие после проведения цитостатической терапии [18]. Развитие t-MN является следствием сложного взаимодействия факторов, включая старение, воспаление, наследственную генетическую восприимчивость и клональный отбор уже существующего клона, который

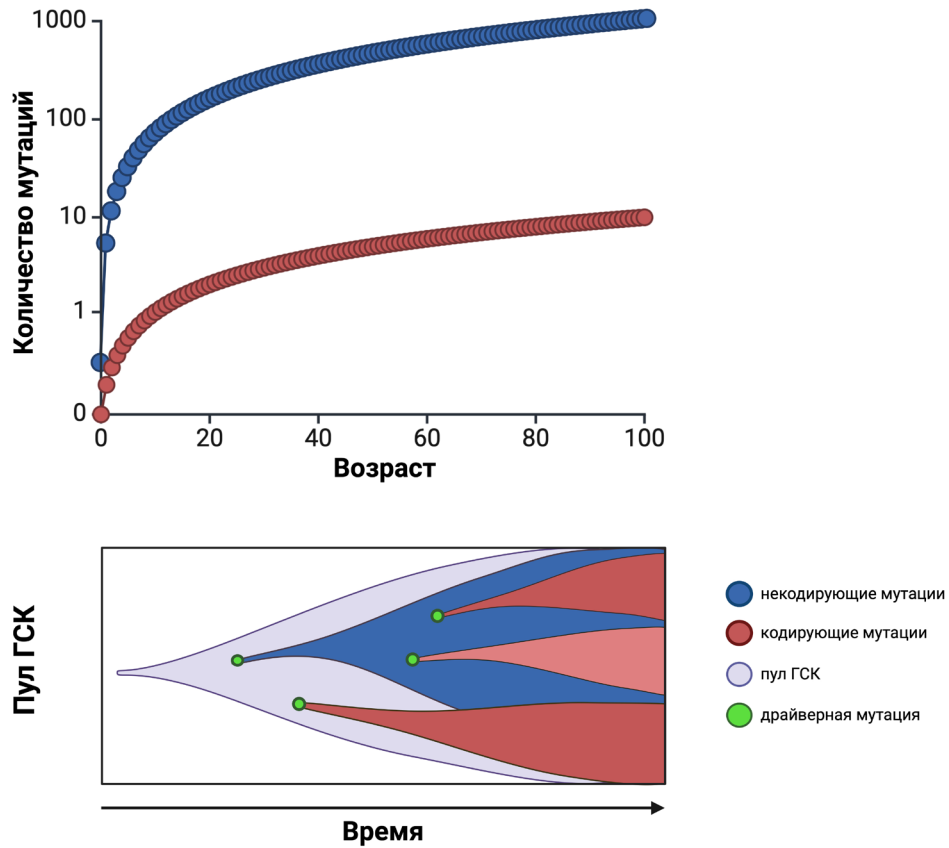


Рис. 1. Пул гемопоэтических стволовых клеток и накопление мутаций с возрастом. Пояснения к рисунку. ГСК — гемопоэтическая стволовая клетка. Создано с помощью BioRender. Mikhaleva, M. (2025) <https://BioRender.com/gkjmvc0>
 Fig. 1. The hematopoietic stem cell pool and age-related mutational accumulation. Notes: ГСК — hematopoietic stem cell. Created with BioRender.com. Mikhaleva, M. (2025) <https://BioRender.com/gkjmvc0>

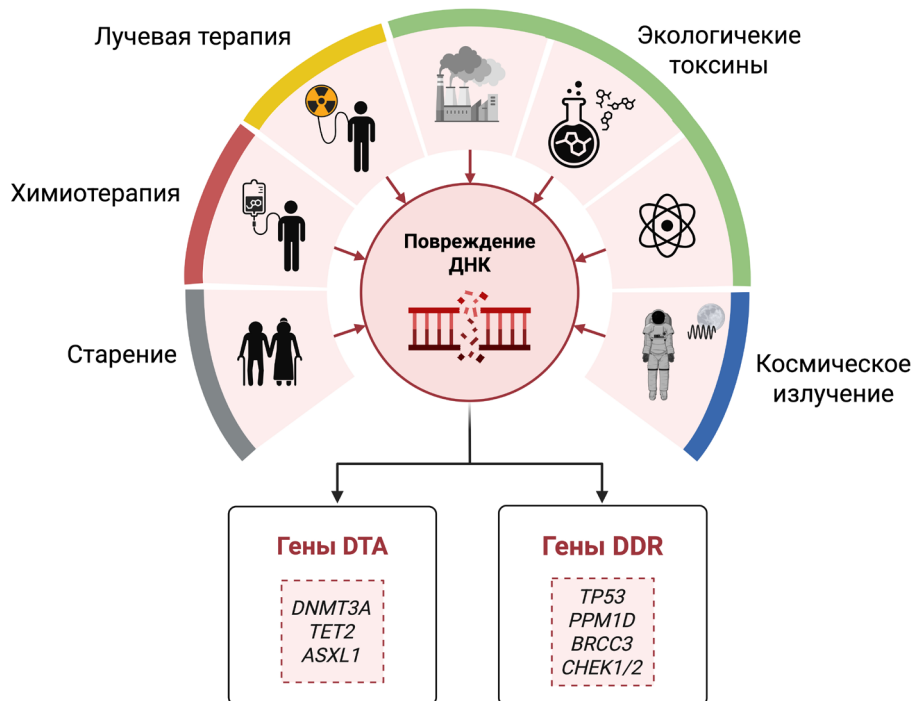


Рис. 2. Факторы, запускающие процесс повреждения ДНК, и гены, в которых наиболее часто встречаются соматические мутации при клональном гемопоэзе. Создано с помощью BioRender. Mikhaleva, M. (2025) <https://BioRender.com/gkjmvc0>
 Fig. 2. DNA damage triggers and most frequent somatic mutation hotspots in clonal hematopoiesis. Created with BioRender. Mikhaleva, M. (2025) <https://BioRender.com/gkjmvc0>

проявляет устойчивость к лечению и имеет генетическую нестабильность [18].

У 16–21 % больных t-MN имеются мутации в генах зародышевой линии, которые ассоциированы с солидными опухолями (*BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *TP53*) и анемией Фанкони (*FANCA*, *FANCD2*, *FANCF* и *PALB2*) и затрагивают гены, участвующие в путях репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и апоптоза, метаболизме генотоксических агентов [19, 20].

Решающим фактором в развитии t-MN является расширение уже имеющихся клонов ГСК, т.е. предшествующий КГ [18]. Развитие t-MN в течение пяти лет при наличии КГ наблюдалось значительно чаще, чем при его отсутствии, что подтверждает потенциальную значимость обнаружения КГ для выявления онкологических пациентов с риском развития t-MN [21].

У 20–60 % больных t-MN имеются мутации в генах, связанных с КГ, включая *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *TP53* и *PPM1D* [21, 22]. Мутации генов ДТА ассоциированы с острым миелоидным лейкозом *de novo*, мутации *TP53* и *PPM1D*, регулирующие реакцию на повреждение ДНК — мутации группы «DDR» (сокращенно от DNA damage response — ответ на повреждение ДНК), связаны с генетической нестабильностью [23].

При анализе 8810 человек с негематологическими злокачественными новообразованиями показано, что примерно у 25 % пациентов при постановке диагноза наблюдался КГ, причем в 4,5 % случаев мутации были ассоциированы с генами-драйверами КГНП. Соматические мутации в генах DDR (*PPM1D*, *TP53*, *CHEK2*) достоверно связаны с предшествующей лучевой и химиотерапией и увеличением риска развития t-MN [23].

Клоны с мутированным *TP53* имеют преимущество в росте при химиотерапии. После химиолучевой терапии у больных раком пищевода или легких чаще всего мутировали гены *DNMT3A*, *TET2*, *TP53* и *ASXL1*, причем мутации гена *TP53* встречались наиболее часто и сопровождались снижением общей выживаемости [24].

Протеиновая фосфатаза 1D (*PPM1D*) модулирует ответ на повреждение ДНК путем дефосфорилирования p53 и способствует ингибированию роста и подавлению апоптоза, поэтому ГСК с мутированным *PPM1D* более устойчивы к химиотерапевтическим воздействиям [15]. У пациентов, получавших химиотерапию по поводу злокачественных опухолей, увеличивается количество ГСК с мутацией гена *PPM1D* [23, 25].

При наличии нескольких клонов после химиолучевого лечения клоны с мутациями DDR росли быстрее других, т.е. противоопухолевая терапия способствовала отбору клонов с данными мутациями [12]. С другой стороны, по-

сле цитотоксической терапии мутации *de novo* встречались чаще, чем при отсутствии лечения. Таким образом, развитие t-MN связано как с отбором клонов, так и с прямым повреждением ДНК вследствие химиотерапии и лучевой терапии [12].

На развитие t-MN влияют изменения микроокружения костномозговой ниши после цитотоксической терапии. Опухолевые клетки при t-MN имеют старческий фенотип с высокой экспрессией p53, p21, хемокинов, цитокинов, факторов роста и протеаз, которые формируют среду, благоприятную для развития опухоли крови [26, 27]. Признаки старения не только более выражены при t-MN по сравнению с миелолиферативными новообразованиями *de novo*, но и изменяют костномозговую нишу задолго до возникновения опухоли [28].

Неясно, способствуют ли наследственные дефекты, предрасполагающие к солидной опухоли, развитию КГ и t-MN или данная патология развивается вследствие лечения рака. Таким образом, КГ может быть предиктором развития, но не единственной причиной t-MN [16].

Клональный гемопоэз после химиотерапии может иметь смешанный характер. При обследовании большой когорты пациентов (2860 человек) после излечения злокачественных опухолей детского возраста выявлена более высокая встречаемость КГ по сравнению с общей популяцией. Клональный гемопоэз носил смешанный характер: ассоциированный с возрастом и лечением. При этом возрастной КГ не отличался по динамике от контрольной группы и увеличивался со временем, тогда как КГ после лечения оставался стабильным много лет [29].

Клональный гемопоэз и лучевая терапия

Лучевая терапия повреждает ДНК в раковых клетках, предотвращая их деление и рост, но может также влиять на здоровые клетки, в том числе ГСК, что увеличивает риск их мутаций и развития КГ [13]. Проводимая химио- и лучевая терапия увеличивает также шанс возникновения двух и более мутаций. В крупном когортном исследовании при целевом секвенировании у онкологических больных две и более мутации были выявлены в 38 % случаев [23]. Наиболее часто КГ определялся при раке щитовидной железы, что связано с предшествующим воздействием радиации. Установлен повышенный риск развития острого и хронического миелоидного лейкоза после лечения рака щитовидной железы [30].

Мутации *TP53* и *PPM1D* выявляются чаще не только при химиотерапии, но и при терапевтическом и экологическом воздействии радиации [12, 25]. Возможны и другие мутации генов DDR (*BRCC3*, *CHEK2*), а также мутации гена *DNMT3A* [13, 31].

При анализе данных секвенирования ДНК 736 онкологических больных, получивших лучевую терапию, и 13 605 пациентов контрольной группы установлено, что КГНП выявляется у 22,8 % лиц после лучевой терапии. В данной группе значительно чаще определялись мутации *DNMT3A*, *PPM1D*, *TP53* и *BRCC3*, выявлена положительная корреляция между риском КГНП и биологической эквивалентной дозой облучения [32]. Таким образом, лучевая терапия увеличивает риск развития КГНП, особенно вследствие мутаций в генах *DDR*.

При радионуклидной терапии нейроэндокринных опухолей пептидными рецепторами часто развивается КГ с мутациями генов *DDR*. Эти клоны расширяются быстрее клонов с другими мутациями, что приводит к преимуществам выживания для ГСК, которые содержат данные мутации и обеспечивают восстановление кроветворения после длительной цитопении [16].

Клональный гемопоэз и экологические токсины

Риск развития КГ при воздействии токсинов окружающей среды, включая профессиональные вредности, сопоставим с риском, возникающим при химиотерапии или лучевой терапии [16].

Пожарные, спасатели и гражданские лица при атаке на Всемирный Торговый Центр в 2001 г. подверглись воздействию твердых частиц, содержащих высокие уровни потенциальных канцерогенов [33]. У них был выявлен повышенный риск рака предстательной железы, рака щитовидной железы, других злокачественных новообразований, в том числе моноклональной гаммапатии неизвестного значения, часто предшествующей развитию множественной миеломы [34, 35].

При глубоком таргетном NGS крови у спасателей КГ был выявлен в 10 % случаев, что достоверно чаще, чем у лиц, которые не принимали участие в спасательных работах [36]. При этом в первую очередь отмечено увеличение мутаций, характерных для возрастного КГ (*DNMT3A* и *TET2*); доля мутаций генов *DDR* или других миелоидных драйверных генов была намного меньше [36].

При исследовании ассоциации между загрязнителями воздуха (твердые частицы и двуокись азота) и КГНП у 12 146 человек в мультиэтнической когорте жителей США наиболее часто мутировавшими были гены *DTA*. Однако связи между поллютантами, специфическими мутациями в гене *DNMT3A* и увеличением частоты КГНП не выявлено [37].

У людей, переживших атомную бомбардировку, клональные хромосомные аберрации часто обнаруживались в клетках периферической крови, что позволяет предположить наличие клона после воздействия радиации [38]. При таргетном

NGS клеток костного мозга и негематопоэтических тканей у мышей через 12–18 мес. после облучения всего тела в дозе 3 Гр идентифицированы повторяющиеся соматические мутации, особенно в кроветворной системе — у 11 из 12 облученных мышей. У шести необлученных мышей ни одной мутации не выявлено [39]. Из 22 мутаций, выявленных у облученных мышей, не было драйверных, однако известно, что мутантные гемопоэтические клоны без драйверных мутаций растут со скоростью, аналогичной скорости клонов с драйверными мутациями [40].

Недрайверные мутации могут обеспечивать селективное преимущество ГСК в связи с отбором клеток с менее вредными или нейтральными мутациями; другим возможным механизмом восстановления кроветворения после лучевого поражения является нейтральный дрейф [39].

Клональный гемопоэз и облучение при космических полетах

Увеличение количества и длительности пилотируемых космических полетов требует совершенствования методов оценки рисков для здоровья экипажа, связанных с воздействием космической радиации. Наибольшую опасность представляют галактические космические лучи, состоящие из ионов с высоким зарядом и энергией, высокоэнергетических протонов и вторичных протонов, нейтронов и фрагментов, которые образуются при взаимодействии с защитой космического корабля и тканями человека [41]. Основными категориями рисков для здоровья являются злокачественные опухоли и сердечно-сосудистые заболевания [42]. Член экипажа с предшествующим КГ будет иметь повышенный риск развития гематологической и солидной опухоли, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, причем этот риск зависит от ряда факторов, включая размер клонов, конкретные мутации и их количество, а также возраст астронавта [17].

При последовательном секвенировании у пары близнецов-астронавтов в течение четырех лет до, во время и после космического полета диагностирован КГ, в том числе клон *TET2* у одного и два различных мутантных аллеля гена *DNMT3A* — у другого близнеца. КГ у этих астронавтов обнаружен почти на два десятилетия раньше среднего возраста его выявления [14].

Другая группа при исследовании 14 астронавтов выявила 34 несинонимичные мутации в 17 генах-драйверах КГ [43]. Наиболее частой мутацией была *TP53*, за ней следовала *DNMT3A*. Это указывает на то, что космическое излучение также может специфически влиять на гены *DDR* аналогично воздействию радиации при лучевой терапии [16].

Таблица 1. Варианты клонального гемопоэза и их клиническое значение

Тип мутаций	Часто вовлеченные гены	Потенциальные источники (факторы риска)	Риск трансформации в МПН	Особенности мониторинга/прогноза
Эпигенетические регуляторы	<i>DNMT3A</i> <i>TET2</i> <i>ASXL1</i> <i>EZH2</i>	Возраст, курение, воспаление, токсины	Низкий-умеренный	Часто стабильные, медленный клональный рост
Онкогены и сигнальные пути	<i>JAK2</i> <i>CBL</i> <i>NRAS</i>	Курение, хроническое воспаление	Промежуточный	Ассоциированы с пролиферативными признаками
Факторы сплайсинга	<i>SF3B1</i> <i>SRSF2</i> <i>U2AF1</i>	Возраст, химиотерапия	Умеренный-высокий	Часто связаны с цитопениями, быстрый рост клона
Гены ответа на повреждение ДНК	<i>TP53</i> <i>PPM1D</i> <i>CHEK2</i> <i>BRCC3</i>	Химио- и лучевая терапия, токсиканты	Высокий	Устойчивость к терапии, умеренный/быстрый рост клона

МПН — миелопролиферативное новообразование (миелодиспластический синдром, миелодиспластический синдром / миелопролиферативное новообразование, острый миелоидный лейкоз).

Table 1. Clonal hematopoiesis variants and their clinical characteristics

Mutation Category	Key Genes	Etiology (Risk Factors)	Risk of Progression to MPN	Monitoring / Prognostic Features
Epigenetic Regulators	<i>DNMT3A</i> <i>TET2</i> <i>ASXL1</i> <i>EZH2</i>	Aging, smoking, inflammation, toxins	Low to Moderate	Typically stable, slow clonal expansion
Oncogenes and Signaling Pathways	<i>JAK2</i> <i>CBL</i> <i>NRAS</i>	Smoking, chronic inflammation	Intermediate	Often associated with proliferative feature
Splicing Factors	<i>SF3B1</i> <i>SRSF2</i> <i>U2AF1</i>	Aging, chemotherapy	Moderate to High	Frequently linked to cytopenias; rapid clonal expansion
DNA Damage Response (DDR)	<i>TP53</i> <i>PPM1D</i> <i>CHEK2</i> <i>BRCC3</i>	Chemo- and radiation therapy, toxic agents	High	Associated with therapy resistance; moderate to rapid clonal growth

MPN — myeloproliferative neoplasm (myelodysplastic syndrome, myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap, acute myeloid leukemia).

Терапевтическое или экологическое воздействие радиации может увеличить риск КГ, который, однако, развивается не у всех. Это требует дальнейшего исследования механизмов развития КГ для разработки стратегий по снижению долгосрочных рисков, связанных с терапевтическим или экологическим воздействием радиации (табл. 1) [16, 44].

Заключение

Таким образом, КГ представляет собой важное и все более изучаемое состояние, обусловленное накоплением соматических мутаций в ГСК, приводящих к их клональной экспансии. Хотя возраст остается ключевым эндогенным фактором развития КГ, все большее значение приобретают экзогенные причины, включая ятрогенные воздействия, такие как химио- и лучевая терапия, а также экологические и профессиональные токсины. Клональный гемопоэз может развиваться как *de novo* вследствие прямого мутагенного действия, так и за счет отбора существующих клонов, устойчивых к

повреждающим факторам. Наиболее часто при КГ мутируют гены эпигенетической регуляции транскрипции (DTA-гены: *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*), гены группы DDR (*TP53*, *PPM1D*, *CHEK2*, *BRCC3*) и факторы сплайсинга (*SF3B1*, *SRSF2* и др.). Лучевая и химиотерапия, в особенности при наличии мутаций в генах *TP53* и *PPM1D*, значительно повышают риски развития вторичных миелоидных неоплазий. Однако многие аспекты патогенеза КГ, включая взаимодействие не только генетических и эпигенетических механизмов, остаются не до конца изученными. Комплексный мультиомный анализ (на уровне генома, эпигенома, транскриптома, метаболома и протеома) позволит исследовать механизмы, влияющие на развитие КГ и динамику его клинических проявлений.

В отношении лиц с выявленным КГНП уже разрабатываются алгоритмы наблюдения [10] и стратификации рисков [45, 46, 47]. Иницированы исследования по оценке эффективности профилактической терапии [48, 49]. Учитывая высокую частоту встречаемости и патогенетическую связь с развитием злокачественных

новообразований и их лечением, КГ становится важным направлением дальнейших исследований по идентификации мутационных драйверов, разработке прогностических маркеров и персонализированных стратегий ведения пациентов, необходимых для эффективной профилактики и лечения КГ, ассоциированного с воздействием экзогенных факторов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kakiuchi N., Ogawa S. Clonal expansion in non-cancer tissues. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21(4): 239–256.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00335-3>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33627798/>.
- Богданов А.Н., Волошин С.В., Куневич Е.О., Михалева М.А. Старение и клональный гемопоэз. *Успехи геронтологии*. 2024; 37(3): 266–275.-DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2024.37.3.013>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39139119/>. [Bogdanov A.N., Voloshin S.V., Kunevich E.O., Mikhaleva M.A. Aging and clonal hematopoiesis. *Uspekhi Gerontologii = Advances in Gerontology*. 2024; 37(3): 266–275.-DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2024.37.3.013>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39139119/> (In Rus)].
- Welch J.S., Ley T.J., Link D.C., et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell*. 2012; 150(2): 264–278.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.023>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817890/>.
- Walsh K., Raghavachari N., Kerr C., et al. Clonal hematopoiesis analyses in clinical, epidemiologic, and genetic aging studies to unravel underlying mechanisms of age-related dysfunction in humans. *Front Aging*. 2022; 3: 841796.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.841796>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35821803/>.
- Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E., et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014; 371(26): 2477–2487.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409405>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25426838/>.
- Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 371(26): 2488–2498.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408617>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25426837/>.
- Steensma D.P. Clinical implications of clonal hematopoiesis. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93(8): 1122–1130.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.002>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30078412/>.
- Challen G.A., Goodell M.A. Clonal hematopoiesis: mechanisms driving dominance of stem cell clones. *Blood*. 2020; 136(14): 1590–1598.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006510>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32746453/>.
- Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S., et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015; 126(1): 9–16.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-631747>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25931582/>.
- Куневич Е.О., Михалева М.А., Крысюк О.Б., et al. Феномен клонального гемопоэза: этиология, классификация и прогностическая роль. *Онкогематология*. 2025; 20(1): 28–54.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-28-54>.-URL: https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/1003?locale=ru_RU. [Kunevich E.O., Mikhaleva M.A., Krysyuk O.B., et al. The phenomenon of clonal hematopoiesis: etiology, classification and prognostic role. *Oncohematology*. 2025; 20(1): 28–54.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-28-54>.-URL: https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/1003?locale=ru_RU (In Rus)].
- Bowman R.L., Busque L., Levine R.L. Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies. *Cell Stem Cell*. 2018; 22(2): 157–170.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.01.011>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395053/>.
- Bolton K.L., Ptashkin R.N., Gao T., et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2020; 52(11): 1219–1226.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00710-0>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106634/>.
- Singh A., Mencia-Trinchant N., Griffiths E.A., et al. Mutant PPM1D- and TP53-driven hematopoiesis populates the hematopoietic compartment in response to peptide receptor radionuclide therapy. *JCO Precis Oncol*. 2022; 6: e2100309.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.21.00309>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35025619/>.
- Mencia-Trinchant N., MacKay M.J., Chin C., et al. Clonal hematopoiesis before, during, and after human spaceflight. *Cell Rep*. 2020; 33(10): 108458.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108458>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33242405/>.
- King K.Y., Huang Y., Nakada D., Goodell M.A. Environmental influences on clonal hematopoiesis. *Exp Hematol*. 2020; 83: 66–73.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2019.12.005>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893524/>.
- Singh A., Balasubramanian S. The crossroads of cancer therapies and clonal hematopoiesis. *Semin Hematol*. 2024;

- 61(1): 16-21.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2024.01.006>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38403501/>.
17. Werneth C.M., Patel Z.S., Thompson M.S., et al. Considering clonal hematopoiesis of indeterminate potential in space radiation risk analysis for hematologic cancers and cardiovascular disease. *Commun Med (Lond)*. 2024; 4(1): 105.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00408-4>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38862635/>.
 18. Travaglini S., Marinoni M., Visconte V., Guarnera L. Therapy-related myeloid neoplasm: biology and mechanistic aspects of malignant progression. *Biomedicines*. 2024; 12(5): 1054.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051054>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38791019/>.
 19. Leone G., Fianchi L., Pagano L., Voso M.T. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact*. 2010; 184(1-2): 39-45.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.12.013>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026017/>.
 20. Singhal D., Hahn C.N., Feurstein S., et al. Targeted gene panels identify a high frequency of pathogenic germline variants in patients diagnosed with a hematological malignancy and at least one other independent cancer. *Leukemia*. 2021; 35(11): 3245-3256.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01246-w>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850299/>.
 21. Takahashi K., Wang F., Kantarjian H., et al. Preleukemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 100-111.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30626-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30626-X).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27923552/>.
 22. Gillis N.K., Ball M., Zhang Q., et al. Clonal haemopoiesis and therapy-related myeloid malignancies in elderly patients: a proof-of-concept, case-control study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 112-121.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30627-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30627-1).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927582/>.
 23. Coombs C.C., Zehir A., Devlin S.M., et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell*. 2017; 21(3): 374-382.e4.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.07.010>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803919/>.
 24. Nead K.T., Kim T., Joo L.J., et al. Impact of cancer therapy on clonal hematopoiesis mutations and subsequent clinical outcomes. *Blood Adv*. 2024; 8(19): 5215-5224.-DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012929>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38830141/>.
 25. Hsu J.I., Dayaram T., Tovy A., et al. PPM1D mutations drive clonal hematopoiesis in response to cytotoxic chemotherapy. *Cell Stem Cell*. 2018; 23(5): 700-713.e6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.10.004>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30388424/>.
 26. Huang W., Hickson L.J., Eirin A., et al. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nat Rev Nephrol*. 2022; 18(10): 611-627.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00601-z>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35922662/>.
 27. Vernot J.P. Senescence-associated pro-inflammatory cytokines and tumor cell plasticity. *Front Mol Biosci*. 2020; 7: 63.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00063>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32478091/>.
 28. Kutyna M.M., Kok C.H., Lim Y., et al. A senescence stress secretome is a hallmark of therapy-related myeloid neoplasm stromal tissue occurring soon after cytotoxic exposure. *Leukemia*. 2022; 36(11): 2678-2689.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01686-y>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038666/>.
 29. Hagiwara K., Natarajan S., Wang Z., et al. Dynamics of age- versus therapy-related clonal hematopoiesis in long-term survivors of pediatric cancer. *Cancer Discov*. 2023; 13(4): 844-857.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-22-0956>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36751942/>.
 30. Molenaar R.J., Sidana S., Radivoyevitch T., et al. Risk of hematologic malignancies after radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(18): 1831-1839.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.0232>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29252123/>.
 31. Crants S.A., Olson S.S., Li Y., et al. Radiation therapy and subsequent clonal hematopoiesis: an analysis of a biorepository of 89,782 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022; 114(3 Suppl): E504.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.1798>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0360301622025196>.
 32. Crants S.A., Olson S.S., Li Y., et al. Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential After Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2026; 124(4): 1042-1050.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2025.10.006>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41138783/>.
 33. Liyo P.J., Yung J., Qiao B., et al. Characterization of the dust/smoke aerosol that settled east of the World Trade Center (WTC) in lower Manhattan after the collapse of the WTC 11 September 2001. *Environ Health Perspect*. 2002; 110(7): 703-714.-DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.02110703>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117648/>.
 34. Li J., Yung J., Qiao B., et al. Cancer incidence in World Trade Center rescue and recovery workers: 14 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2022; 114(2): 210-219.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djab165>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34498043/>.
 35. Landgren O., Zeig-Owens R., Giricz O., et al. Multiple myeloma and its precursor disease among firefighters exposed to the World Trade Center Disaster. *JAMA Oncol*. 2018; 4(6): 821-827.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0509>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710195/>.
 36. Jasra S., Giricz O., Zeig-Owens R., et al. High burden of clonal hematopoiesis in first responders exposed to the World Trade Center disaster. *Nat Med*. 2022; 28(3): 468-471.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01708-3>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35256801/>.
 37. Leiser C.L., Whitsel E.A., Reiner A., et al. Associations between ambient air pollutants and clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023; 32(10): 1470-1473.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-23-0305>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37466697/>.
 38. Nakano M., Kodama Y., Ohtaki K., et al. Estimating the number of hematopoietic or lymphoid stem cells giving rise to clonal chromosome aberrations in blood T lymphocytes. *Radiat Res*. 2004; 161(3): 273-281.-DOI: <https://doi.org/10.1667/RR3133>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14982487/>.
 39. Yoshida K., Satoh Y., Uchimura A., et al. Massive expansion of multiple clones in the mouse hematopoietic system long after whole-body X-irradiation. *Sci Rep*. 2022; 12: 17276.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21621-6>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36241679/>.

40. Fabre M.A., de Almeida J.G., Fiorillo E., et al. The longitudinal dynamics and natural history of clonal haematopoiesis. *Nature*. 2022; 606(7913): 335–342.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04785-z>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650444/>.
41. Patel Z.S., Brunstetter T.J., Tarver W.J., et al. Red risks for a journey to the red planet: The highest priority human health risks for a mission to Mars. *NPJ Microgravity*. 2020; 6: 33.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41526-020-00124-6>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298950/>.
42. Simonsen L.C., Slaba T.C., Guida P., Rusek A. NASA's first ground-based galactic cosmic ray simulator: enabling a new era in space radiobiology research. *PLoS Biol*. 2020; 18(5): e3000669.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000669>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428004/>.
43. Brojakowska A., Kour A., Thel M.C., et al. Retrospective analysis of somatic mutations and clonal hematopoiesis in astronauts. *Commun Biol*. 2022; 5(1): 828.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03777-z>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36217020/>.
44. Жернякова А.А., Крысюк О.Б., Куневич Е.О. Клональное кроветворение и ионизирующее излучение: риски развития онкогематологической и соматической патологии. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024; 26(4): 5-12.-DOI: <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-5-12>.-URL: <https://www.extrememedicine.ru/jour/article/view/228/526>. [Zhernyakova A.A., Krysyuk O.B., Kunevich E.O. Clonal hematopoiesis and ionizing radiation: risks of developing oncohematological and somatic pathology. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy = Medicine of Extreme Situations*. 2024; 26(4): 5-12.-DOI: <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-5-12>.-URL: <https://www.extrememedicine.ru/jour/article/view/228/526> (In Rus)].
45. Weeks L.D., Niroula A., Neuberg D., et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. *NEJM Evid*. 2023; 2(5): 10.1056/evidoa2200310.-DOI: <https://doi.org/10.1056/evidoa2200310>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37483562/>.
46. Gu M., Kovilakam S.C., Dunn W.G., et al. Multiparameter prediction of myeloid neoplasia risk. *Nat Genet*. 2023; 55(9): 1523-1530.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01472-1>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37726541/>.
47. Xie Z., Komrokji R., Al Ali N., et al. Risk prediction for clonal cytopenia: multicenter real-world evidence. *Blood*. 2024; 144(19): 2033-2044.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2024024756>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38996210/>.
48. Tang Y., Liu W., Wang W., et al. Inhibition of JAK2 suppresses myelopoiesis and atherosclerosis in Apoe^{-/-} mice. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020; 34(2): 145-152.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-06943-9>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32086626/>.
49. Caiado F., Kovtonyuk L.V., Gonullu N.G., et al. Aging drives Tet2^{+/-} clonal hematopoiesis via IL-1 signaling. *Blood*. 2023; 141(8): 886-903.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016835>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36379023/>.

Поступила в редакцию / Received / 19.08.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 26.11.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Александр Николаевич Богданов / Alexander N. Bogdanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1964-3690>; eLibrary SPIN: 1035-0832; Author ID (Scopus): 703317.

Евгений Олегович Куневич / Evgenii O. Kunevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1706-6642>; eLibrary SPIN: 8070-1780; Researcher ID (WOS): CAI-9931-2022; Author ID (Scopus): 893688.

Мария Андреевна Михалева / Mariia A. Mikhaleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2135-2051>; eLibrary SPIN: 7749-2463; Researcher ID (WOS): HNC-0548-2023; Author ID (Scopus): 1026069.

Сергей Владимирович Волошин / Sergey V. Voloshin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>; eLibrary SPIN: 3305-8219; Researcher ID (WOS): F-1473-2016; Author ID (Scopus): 685745.

Сергей Михайлович Алексеев / Sergey M. Alekseev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7194-6811>; eLibrary SPIN: 3358-1422; Author ID (Scopus): 843405.

