

doi 10.18699/vjgb-26-80

Унаследованная и соматическая компоненты в патогенетике многофакторных заболеваний

М.С. Назаренко ^{1, 2} , А.А. Слепцов ^{1, 2}, В.П. Пузырев ¹¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия² Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Тюмень, Россия maria.nazarenko@medgenetics.ru

Аннотация. Хорошо известно, что патогенез многофакторных заболеваний определяется сложным и нелинейным взаимодействием генетической предрасположенности, эпигенетических модификаций и факторов внешней среды. Однако помимо унаследованных генетических вариантов, важную роль в развитии патологического фенотипа играют соматические мутации, образуя клеточно-специфичные генетические ландшафты и влияя на регионарную предрасположенность органов-мишеней, возраст манифестации и вариабельность клинических проявлений. Таким образом, согласно современным представлениям, многофакторные заболевания формируются в результате совместного влияния унаследованных герминативных вариантов и соматических мутаций, приобретенных в течение жизни, взаимодействие которых реализуется через клеточно-специфичные молекулярные сети. В связи с этим в обзоре последовательно рассматриваются основные факторы, классические и современные модели сложных патологических фенотипов, а также достижения и перспективы анализа наследуемых генетических вариантов в отношении многофакторных заболеваний. Роль соматических мутаций в формировании патологии обсуждается на примере онтогенеза атеросклероза и концепции атеро-онкологии через оценку соматической вариабельности генома в гладкомышечных клетках атеросклеротической бляшки, когда последовательное накопление «драйверных» мутаций дает селективное преимущество и запускает процесс клональной эволюции в тканевом микроокружении. Отдельное внимание уделено описанию концепции «парадоминантного» наследования – особой форме менделевской передачи сложных признаков, сочетающей унаследованную предрасположенность и соматические мутации, возникающие на ранних стадиях онтогенеза. На основе анализа современных данных нами предлагается интегративная гипотеза, постулирующая, что унаследованные генетические варианты формируют общеорганизменный фон предрасположенности к многофакторным заболеваниям, в то время как соматические мутации, возникающие и селективно увеличивающиеся в специфических клеточных компартаментах органов-мишеней, являются критичным событием, объясняющим топическую специфичность, временную динамику (возраст манифестации) и вариабельность тяжести клинического фенотипа. Новая парадигма предиктивной медицины в отношении многофакторных заболеваний основывается на комплексной характеристике континуума генетических вариантов (унаследованных и соматических), анализе их взаимодействия с клеточно-специфичными молекулярными сетями и переходе от популяционных оценок риска к каузальным моделям индивидуального патогенеза.

Ключевые слова: патогенетика; многофакторные заболевания; омнигенная модель; атеросклероз; злокачественные новообразования; герминальные варианты; соматические мутации

Для цитирования: Назаренко М.С., Слепцов А.А., Пузырев В.П. Унаследованная и соматическая компоненты в патогенетике многофакторных заболеваний. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(5):792-802. doi 10.18699/vjgb-26-80

Финансирование. Работа выполнена при частичной поддержке внутреннего гранта Томского НИМЦ «Клональный гемопоз неопределенного потенциала как фактор риска хронической сердечной недостаточности: роль соматических мутаций и системного воспаления» и дополнения к Федеральному соглашению о субсидиях № 075-03-2026-698/7.

Inherited and somatic components in the pathogenetics of common diseases

M.S. Nazarenko ^{1, 2} , A.A. Sleptcov ^{1, 2}, V.P. Puzyrev ¹¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia² Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia maria.nazarenko@medgenetics.ru

Abstract. It is known that the pathogenesis of common diseases (CDs) is determined by a complex and nonlinear interaction of genetic predisposition, epigenetic modifications, and environmental factors. However, in addition to inherited genetic variants, somatic mutations play a key role in the pathological phenotype, shaping cell-type-specific genetic landscapes and influencing regional predisposition of target organs, age of onset, and variability in clinical manifestations. Thus, according

to current concepts, CDs develop as a result of the combined influence of inherited germline variants and somatic mutations acquired during life, the interaction of which is realized through cell-specific molecular networks. Therefore, this review sequentially examines the main factors, classical and modern models of complex pathological phenotypes, as well as the achievements and prospects of analyzing inherited genetic variants in relation to CDs. The role of somatic mutations in the development of pathology is discussed using the example of atherosclerosis ontogenesis and the concept of athero-oncology through the assessment of somatic genomic variability in smooth muscle cells of atherosclerotic plaques, where the sequential accumulation of “driver” mutations confers a selective advantage and triggers clonal evolution in the tissue microenvironment. Special attention is given to the concept of “paradominant” inheritance – a special form of non-Mendelian transmission of complex traits that combines inherited predisposition and somatic mutations that arise early in ontogenesis. Based on an analysis of current data, we propose an integrative hypothesis postulating that inherited genetic variants form a body-wide predisposition to CDs, while somatic mutations, arising and selectively increasing in specific cellular compartments of target organs, are critical events explaining the regional specificity, temporal dynamics (age of onset), and variability in the severity of the clinical phenotype. A new paradigm for predictive medicine for CDs is based on a comprehensive characterization of the continuum of genetic variants (inherited and somatic), an analysis of their interactions with cell-specific molecular networks, and a transition from population-based risk assessments to causal models of individual pathogenesis.

Key words: pathogenetics; common diseases; omnigenic model; atherosclerosis; cancer; germinal variants; somatic mutations

For citation: Nazarenko M.S., Sleptcov A.A., Puzyrev V.P. Inherited and somatic components in the pathogenetics of common diseases. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2026;30(5):792-802. doi 10.18699/vjgb-26-80

Введение

Патогенетика представляет собой дисциплину, которая исследует этиологическую роль наследственных факторов и молекулярно-генетические механизмы инициации, развития и прогрессии патологических процессов, фокусируясь на причинных путях трансформации генетической предрасположенности в клинический фенотип заболевания (Пузырев, Кучер, 2011). Исследование данной трансформации базируется на интегративном анализе генетических вариантов, эпигенетических модификаций и сетей межгенных взаимодействий. Более того, патогенетика включает в себя описание процессов, происходящих на всех уровнях организации жизни, начиная с молекулярно-клеточного и вплоть до популяционно-видового, в контексте адаптации к окружающей среде.

Фундаментальной целью патогенетики в медицине является установление причинных связей между генетическими вариантами и патологическими фенотипами, что создает основу для разработки патогенетически обоснованных стратегий диагностики, таргетной терапии и превентивных вмешательств (Пузырев, Кучер, 2011). Наибольшие успехи в этой области знаний достигнуты в отношении моногенных и хромосомных заболеваний. Однако патогенетика многофакторных заболеваний (МФЗ) в значительной степени остается недостаточно изученной областью.

С началом эры полногеномных исследований формально-генетический подход к изучению МФЗ, базировавшийся на оценках наследуемости, полученных при обследовании близнецов и семей, был дополнен парадигмой медицинской геномики. Новая парадигма была направлена на идентификацию конкретных генетических локусов и структурных вариантов, ассоциированных с предрасположенностью к МФЗ с эволюционной и онтогенетической точек зрения (Пузырев, Кучер, 2011).

Последующий методологический сдвиг, ознаменовавший переход от каталогизации ассоциаций к построению причинных моделей, потребовал конвергенции данных

полногеномного секвенирования, функциональной геномики и системной биологии. Это позволило перейти к интерпретации выявленных генетических ассоциаций через призму клеточно-специфичных регуляторных сетей, эпигенетических механизмов и иерархии патофизиологических путей, определяющих траекторию развития заболевания.

Конвергенция методологических подходов сформировала современную парадигму патогенетики МФЗ, в которой критическое значение придается не только спектру, но и онтогенетическому происхождению генетических вариантов, которые подразделяются на унаследованные по герминальной линии и возникающие *de novo* в результате соматических мутаций, что определяет их принципиально различный вклад в пенетрантность, возраст манифестации и клинический полиморфизм заболевания.

В связи с этим цель настоящего обзора состоит в рассмотрении унаследованной и соматической компоненты в патогенетике МФЗ.

Широко распространенные болезни: факторы и модели

Согласно современным представлениям, МФЗ являются результатом сложных нелинейных взаимодействий в системе «геном–эпигеном–среда». Интенсивность изучения каждого из этих компонентов исторически варьирует и детерминирована уровнем развития молекулярно-биологических и биоинформатических технологий, что определяет смену доминирующих исследовательских парадигм в данной области, последовательно смещающих фокус с классической генетики на комплексный анализ полигенных сетей и их взаимодействия с факторами среды.

Идентификация локусов предрасположенности к МФЗ эволюционирует от парадигм, основанных на анализе генов-кандидатов и полногеномном поиске ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) с помощью микрочипов, до популяционно-специфичного анализа данных полногеномного секвенирования с детекцией полного

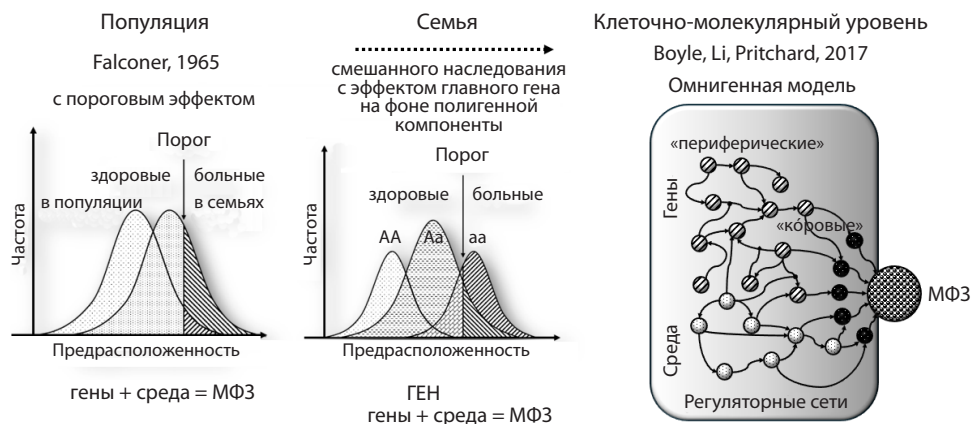


Рис. 1. Эволюция моделей наследования многофакторных заболеваний (МФЗ).

спектра вариантов (от частых до уникальных) в сочетании с методами функциональной геномики *in vivo* и *in vitro*, а также дополняется картами эпигеномных аннотаций для предсказания клеточно-специфичных регуляторных эффектов и установления причинных генов.

Важным аспектом в понимании связи генотипа и фенотипа МФЗ является оценка влияния генетических вариантов на регуляцию или экспрессию генов в различных клетках/тканях, что может быть выполнено с помощью биоинформатического анализа *in silico* или через объединение GWAS и эпигеномных/транскриптомных данных, в том числе выполненных на уровне отдельных клеток.

Центральное понятие в изучении МФЗ – генетическая предрасположенность, определяемая как интегральная вероятностная мера, которая количественно отражает вклад полигенного груза, унаследованных редких вариантов высокой пенетрантности и модулирующего влияния средовых факторов в индивидуальный профиль риска развития заболевания, описываемый с помощью функций распределения вероятности для различных клинических фенотипов с учетом временной динамики их манифестации.

Согласно устоявшимся моделям, формирование предрасположенности к МФЗ описывается в рамках полигенной архитектуры, предполагающей аддитивное действие многочисленных генетических вариантов (полигены) с малыми эффектами, либо олигогенной архитектуры, характеризующейся наличием ограниченного числа генов-драйверов со значительным эффектом на пенетрантность. Для обеих архитектур учитывается модифицирующее влияние дополнительных генетических и эпигенетических факторов, определяющих возраст манифестации и выраженность клинического фенотипа (рис. 1).

В соответствии с полигенной моделью, генетическая предрасположенность носит вероятностный, а не детерминированный характер, смещая популяционное распределение риска. В то время как манифестация патологии происходит при превышении индивидуального порога устойчивости, обусловленного истощением компенсаторных резервов организма.

В настоящее время одной из влиятельных гипотез в понимании сложной генетической архитектуры МФЗ

стала омнигенная модель (Boyle et al., 2017) (см. рис. 1). Согласно данной концепции, обширный репертуар генетических вариантов, проявляющих преимущественно цисрегуляторные эффекты, модулирует экспрессию генов, функционирующих на периферии патогенетических путей. Эти дисрегулированные транскрипционные программы интегрируются посредством сложных трансрегуляторных сетей, конвергируя в измененной активности ограниченного числа высококонсервативных «коровых» (от англ. “core” – ядро, центр) генов, непосредственно детерминирующих ключевые патофизиологические процессы. Необходимо подчеркнуть, что сама дихотомия «коровых» и «периферических» генов является функциональной и контекстно-зависимой, а не строго структурной категорией, поскольку один и тот же ген может выступать в роли «корового» в одной тканеспецифичной сети и «периферического» – в другой. Статистически значимые ассоциации в GWAS преимущественно обнаружены для «периферических» генов в силу их большей популяционной частоты, полигенной природы и ограниченной статистической мощности исследований для детекции эффектов редких вариантов в локусах «коровых» генов.

Омнигенная модель предлагает единое объяснение для ключевых особенностей генетической архитектуры МФЗ, включая высокую полигенность, преобладание вариантов с малыми эффектами, широко распространенную плейотропию, а также критическую важность регуляторных взаимодействий, опосредованных транскрипционными сетями. Данная модель претендует на роль концептуального сдвига в интерпретации генетической архитектуры МФЗ, предлагая механистическое объяснение полигенности через призму регуляторной конвергенции. Однако ее полная верификация требует перехода от корреляционных карт экспрессии к прямому экспериментальному установлению причинно-следственных связей (например, с применением методов менделевской рандомизации или геномного редактирования) внутри этих сетей, а также учета вклада нетранскрипционных механизмов, таких как посттрансляционные модификации и метаболический контроль.

Несмотря на свою эвристическую ценность, омнигенная модель, будучи упрощенным представлением, оставляет

ряд фундаментальных вопросов, требующих разрешения: каковы объективные молекулярно-биологические и функциональные критерии для стратификации генов на «кóровые» и «периферические» и их валидной идентификации в различных тканях и на разных онтогенетических стадиях; являются ли патогенетически релевантные регуляторные сети сугубо внутриклеточными образованиями или же они принципиально включают в себя межклеточные сигнальные каскады, формирующие тканевый контекст заболевания; а также каким образом количественно определить вклад конвергирующих регуляторных влияний по сравнению с прямыми причинными эффектами в конкретных клеточных типах. Кроме того, модель в ее текущей формулировке не в полной мере учитывает роль пространственной организации хроматина и межклеточных коммуникаций в формировании интегрального патогенетического контекста.

Наследуемый геном и многофакторные заболевания

Современные исследования генетической архитектуры МФЗ, использующие в качестве исходного этапа методологию полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), кумулятивно идентифицировали обширный репертуар статистически значимых ассоциаций между генетическими вариантами, главным образом однонуклеотидными полиморфизмами (single nucleotide polymorphism, SNP), и заболеваниями, каталогизированными в репозиториях типа NHGRI-EBI GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>). Анализ полученных данных выявил ключевые особенности таких ассоциаций.

Подавляющее большинство идентифицированных генетических ассоциаций характеризуются малыми величинами эффекта, увеличивая отношение шансов (odds ratio, OR) развития заболевания в диапазоне 1.1–1.5, что соответствует относительному увеличению риска на 10–50 %. Как правило, отдельный частый генетический вариант (MAF > 1–5 %) объясняет лишь малую долю наследуемости для большинства МФЗ, что ограничивает его клиническую полезность в качестве изолированного прогностического биомаркера.

В настоящее время проводятся когортные и проспективные исследования, направленные на уточнение этих рисков и разработку методов генетической рискометрии. Для повышения статистической мощности GWAS и минимизации систематических ошибок, обусловленных популяционной стратификацией, критически важным является формирование крупных, фенотипически и генотипически хорошо охарактеризованных когорт с учетом этнического происхождения индивидов, что необходимо также для разработки и калибровки шкал полигенного риска (polygenic risk scores, PRS), релевантных для конкретных популяций, поскольку различия в частотах аллелей и структуре гаплотипов между популяциями ограничивают применимость шкал, созданных на иной генетической основе.

В Российской Федерации наиболее активно в области разработки популяционно-специфичных PRS работают научные коллективы под руководством ведущих ученых –

академика АН РБ Э.К. Хуснутдиновой, академика РАН О.М. Драпкиной, академика РАН М.И. Воеводы, докторов медицинских наук А.В. Полоникова, А.Н. Мешкова, М.И. Чурносова и А.О. Кибитова, доктора биологических наук В.Е. Голиббет, а также коллектив исследователей из ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Установлено, что комбинации (ансамбли) аллельных вариантов различных генов могут существенно увеличивать риск развития заболеваний и вероятность осложненного течения. Совокупный эффект таких полигенных комбинаций, агрегируемый в PRS, может объяснять значительную долю наследуемости для ряда МФЗ, однако их вклад существенно варьирует между патологиями и зависит от этнического состава изучаемой популяции. Значительная часть наследуемости МФЗ остается необъясненной в рамках модели частых генетических вариантов («недостающая наследуемость»), что, по современным представлениям, связано с комбинированным вкладом спектра редких генетических вариантов, структурных перестроек, эпистатических взаимодействий, а также с ограничениями самих статистических моделей оценки наследуемости, не полностью учитывающих вклад соматического мутагенеза и неточностей фенотипирования.

Методы полногеномного (whole genome sequencing, WGS) и полноэкзомного (whole exome sequencing, WES) секвенирования являются ключевыми для идентификации спектра редких и уникальных вариантов, включая однонуклеотидные варианты (single nucleotide variant, SNV) и вариации по числу копий участков ДНК (copy number variation, CNV). Для оценки их вклада в «недостающую наследуемость» и установления ассоциации с заболеванием применяются специализированные статистические подходы, такие как тест искажения передачи (transmission disequilibrium test, TDT) для анализа *de novo* мутаций и методы агрегации вариантов (burden test, SKAT), оценивающие совокупный эффект редких аллелей в рамках гена или биологического пути.

Варианты, ассоциированные с МФЗ, расположены в ядерном и митохондриальном геномах, что подчеркивает сложность функциональных взаимодействий, лежащих в основе патогенеза соответствующих заболеваний. Генетические исследования выявили широко распространенную плейотропию, при которой отдельные генетические локусы и конкретные варианты ассоциированы с риском развития нескольких различных по клиническим проявлениям МФЗ, что является молекулярной основой, наблюдаемой в клинике генетической корреляции между заболеваниями и такими феноменами, как синтропия (коморбидность) (Брагина, Пузырев, 2023). Эти находки свидетельствуют о наличии общих молекулярных механизмов в патогенезе различных МФЗ и открывают новые перспективы для понимания их генетической архитектуры.

Результаты GWAS демонстрируют, что большинство значимых SNP локализовано в некодирующих регионах генома, обогащенных эпигенетическими маркерами активных регуляторных элементов, таких как энхансеры и промоторы, что указывает на преобладание опосредованных механизмов их влияния на риск МФЗ через аллель-

специфичное изменение связывания транскрипционных факторов и последующую дисрегуляцию экспрессии генов-мишеней, а не через прямое изменение структуры белков. При этом интерпретация их функциональной значимости требует осторожности ввиду потенциального неравновесного сцепления с причинными вариантами, включая редкие или структурные.

Несмотря на большое количество выявленных ассоциаций, «причинные» или «драйверные» генетические варианты в отношении МФЗ часто остаются неизвестными. В связи с этим основу современного изучения патогенеза МФЗ составляет интегративный системно-биологический подход, направленный на построение причинно-следственных моделей через совместный анализ данных мультиомиксных уровней. Ключевым методологическим вызовом остается не просто интеграция разнородных данных (геном, эпигеном, транскриптом, протеом, метаболом, экспозом), а установление временной последовательности и иерархии молекулярных событий в патогенетическом каскаде, а также учет пространственной организации генома и внутриклеточных компартментов, которые определяют специфичность молекулярных взаимодействий.

Связь между генетическими вариантами и МФЗ анализируется не только для отдельных нозологий, но и для их сочетаний (синтропия) или несочетаний (дистропия), включая дизисом – совокупность всех болезней, рассматриваемых через призму их генетического родства и общности молекулярных сетей (Брагина, Пузырёв, 2023). Однако для точной количественной оценки дизисома требуются более сложные метрики, чем простое перечисление общих генетических локусов.

Обобщения в рамках исследования феномена сочетания болезней позволяют приблизиться к систематизации и естественной классификации болезней, базирующейся не на органном или симптоматическом принципе, а на общности лежащих в их основе молекулярных сетей и патогенетических путей, что открывает перспективы для разработки принципиально новых терапевтических стратегий, нацеленных не на отдельные нозологии, а на ключевые узлы, общие для нескольких заболеваний.

Стратегия деконволюции молекулярно-генетических механизмов МФЗ требует интегративного анализа, так называемого интегративного профилирования (integrative profiling), широкого спектра генетических вариантов (SNV, CNV, мобильные элементы), эпигенетических ландшафтов (метилирование ДНК, гистоновые модификации, доступность хроматина) и профилей экспрессии генов, полученных с разрешением на уровне отдельных клеток и пространственно-временной организации в тканях органов-мишеней с использованием методов single-cell multi-omics и spatial transcriptomics.

Статистический анализ таких разреженных данных и идентификация биологически значимых паттернов остаются нетривиальной методологической задачей. Ключевым этапом является интеграция данных GWAS с мультиомиксными профилями релевантных клеточных типов для статистического вывода «причинных» генов и клеточ-

но-специфичных регуляторных путей. Успешность этого подхода принципиально зависит от полноты и точности клеточных атласов и аннотаций функциональных геномных элементов для конкретных тканей человека, поскольку некорректные или неполные референсные данные могут привести к искаженным выводам о причинности.

Исторически большинство исследований генетики МФЗ фокусировалось на анализе герминативных вариантов, преимущественно SNP, в легкодоступных суррогатных тканях, таких как периферическая кровь, что вводит существенные ограничения вследствие недоучета тканевой и клеточной специфичности молекулярных процессов, а также динамики транскрипционных и эпигенетических состояний в онтогенезе. Эти работы базируются на предположении о генетической идентичности большинства клеток тела человека и их стабильности в онтогенезе. Этот традиционный подход, однако, принципиально игнорирует растущий массив данных, подчеркивающих значимый вклад соматических мутаций в патогенез МФЗ, который проявляется через формирование мозаичных генетических ландшафтов в тканях-мишенях (нарушение функций тканеспецифичных пулов клеток) и может существенно модифицировать фенотип, предопределенный герминативными вариантами. Рассмотрим роль соматических мутаций в формировании МФЗ на примере онтогенеза атеросклероза.

Соматическая вариабельность генома в гладкомышечных клетках атеросклеротической бляшки

Патогенез атеросклероза, рассматриваемый сквозь призму клональной экспансии соматических клеток, несущих патогенные генетические варианты, в стенке артерии, демонстрирует концептуальные параллели с моделью канцерогенеза, где последовательное накопление «драйверных» мутаций дает селективное преимущество и запускает процесс клональной эволюции в тканевом микроокружении. Хорошо известно, что атеросклероз и злокачественные новообразования имеют много общего, начиная с длительного инкубационного периода, факторов риска и заканчивая схожими молекулярно-клеточными процессами и механизмами (Baylis et al., 2023).

На молекулярном уровне это сходство манифестирует в общности характеристик микроокружения, включая хроническое неразрешающееся воспаление, гипоксию, ангиогенез и ремоделирование внеклеточного матрикса, а также в фундаментальных клеточных фенотипах, таких как метаболический сдвиг в сторону аэробного гликолиза, резистентность к апоптотическим сигналам, нарушение механизмов клеточного старения, уклонение от иммунного надзора через механизмы, аналогичные опухолевым (экспрессия CD47, дефектный эффероцитоз), эпителиально-мезенхимальный переход, повышенная инвазивность и, что наиболее важно, клональная экспансия, движимая соматическими мутациями (DiRenzo et al., 2017).

Открытие моноклональности гладкомышечных клеток (ГМК) в атеросклеротических бляшках послужило основанием для гипотезы, рассматривающей атерогенез как

неопластический процесс, в котором серия соматических «драйверных» мутаций, например, в генах, регулирующих клеточный цикл (*TP53*, *NOTCH1*), обуславливает клональную экспансию клеток, обладающих селективным преимуществом (Benditt E., Benditt J., 1973). Согласно данной гипотезе, инициация и прогрессия атеросклеротической бляшки связаны с накоплением соматических мутаций, индуцированных как эндогенными процессами (окислительный стресс, ошибки репликации), так и экзогенными факторами (химические мутагены, онкогенные вирусы), что создает молекулярную основу для клональной эволюции в стенке сосуда. Несмотря на то что моноклональная теория атерогенеза была сформулирована достаточно давно, лишь с 2015 г. начали встречаться экспериментальные работы, в которых уделяется внимание ее проверке.

Валидация моноклональной гипотезы атеросклероза стала возможной с появлением высокоразрешающих методов, таких как трассировка клеточных линий (lineage tracing) на животных моделях, а также применение мультиомиксного анализа на уровне отдельных клеток (single-cell multi-omics: scRNA-seq, scATAC-seq) в сочетании с технологиями пространственной транскриптомики (spatial transcriptomics). Эти подходы позволяют не только визуализировать клональную архитектуру бляшки, но и устанавливать прямые причинно-следственные связи между конкретными соматическими мутациями, клональной динамикой и патогенными транскриптомными программами, выявляя, таким образом, последовательность клеточно-молекулярных событий в развитии заболевания.

Применение комплексного методологического подхода позволило установить, что фенотипически измененные ГМК в атеросклеротических бляшках аккумулируют онкогенные «драйверные» мутации и демонстрируют свойства, аналогичные опухолевым клеткам, включая нарушения контроля клеточного цикла и механизмов апоптоза. Эти данные предоставляют прямые экспериментальные доказательства в поддержку гипотезы о глубокой общности фундаментальных молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе атерогенеза и канцерогенеза.

В атеросклеротических бляшках в ГМК и их производных наблюдается кумуляция окислительного повреждения ДНК, что служит источником соматических мутаций и ведет к нарастанию геномной нестабильности, коррелирующей со степенью трансдифференцировки ГМК в макрофагоподобные и мезенхимальные состояния. Фенотипически измененные ГМК несут соматические вариации числа копий (CNV), затрагивающие онкогены (*EGFR*, *KRAS*) и гены-супрессоры опухолей (*FAT1*, *UBR5*), а также гены, ассоциированные с ишемической болезнью сердца (*CCM2*, *PALLD*), причем спектр этих aberrаций перекрывается с таковым при солидных опухолях. Онкогенная мутация *KrasG12D* ускоряет фенотипическое переключение ГМК и способствует прогрессированию атеросклероза (Pan et al., 2024).

Согласно современной парадигме, зрелые ГМК в ответ на патогенные стимулы подвергаются дедифференцировке и дают начало олигоклональным популяциям. Мигрируя из меди в интиму, эти клоны формируют фиброзную

покрышку бляшки, однако дальнейшая их судьба гетерогенна: часть клонов подвергается трансдифференцировке в макрофагоподобные фенотипы, способствующие воспалению и дестабилизации, тогда как другие приобретают остеогенные свойства, ведущие к кальцификации, что в совокупности и определяет структурную целостность и склонность атеросклеротической бляшки к разрыву. Клональная экспансия ГМК представляет собой динамический патологический процесс, который на ранних стадиях атерогенеза может способствовать формированию стабилизирующей фиброзной покрышки. В то же время накопление в этих клонах дополнительных соматических мутаций и провоспалительных трансдифференцировочных программ приводит к дестабилизации атеросклеротической бляшки, повышая риск ее разрыва и острых сосудистых событий.

Молекулярной основой клональной экспансии ГМК может служить существование в сосудистой стенке дискретных субпопуляций клеток-предшественников, которые характеризуются уникальными транскриптомными и эпигенетическими ландшафтами, предопределяющими их повышенную пролиферативную компетенцию и устойчивость к апоптозу в условиях атерогенного стресса. В частности, экспериментально продемонстрировано, что субпопуляция C3high Sca1+ ГМК функционирует как ключевой регуляторный узел: она не только стимулирует автономную пролиферацию ГМК посредством аутокринных сигнальных путей, но и опосредует рекрутирование и функциональное перепрограммирование макрофагов в направлении провоспалительного фенотипа, характеризующегося нарушением способности к эффероцитозу, тем самым усиливая воспалительный ответ и усугубляя повреждение ткани (Dobnikar et al., 2018).

Альтернативная модель предполагает, что, хотя все ГМК меди изначально обладают пролиферативным потенциалом, клональная динамика определяется селекцией субпопуляций, приобретающих селективное преимущество через соматические мутации, обеспечивающие гиперпролиферацию и уклонение от эффероцитоза. Параллельно селективное преимущество может достигаться за счет повышенной толерантности к патологической среде, характеризующейся метаболическим стрессом и воспалением, или через механизмы латерального торможения, при которых доминантный клон активно подавляет соседние клетки посредством короткодистантных (юкстакринных) сигнальных факторов (Luo et al., 2023).

Накопленные данные свидетельствуют, что вклад собственно структурных мутаций в изменение фенотипа ГМК может быть ограничен, в то время как эпигенетическое перепрограммирование, включающее изменения в метилировании ДНК и модификациях гистонов, может выступать в качестве альтернативного или синергичного механизма, лежащего в основе клональной экспансии ГМК. В этом случае клональность ГМК может частично объясняться динамическими изменениями в архитектуре хроматина, что способствует их дезадаптивной реакции на стресс, вызванный воспалением. При этом транскрипционный фактор ATF3 идентифицирован как ключевой репрессор

перехода ГМК в воспалительный фенотип. Его защитная функция реализуется не через активацию противовоспалительных программ, а через прямое подавление провоспалительных сигнальных путей, в частности, за счет ингибирования каскада активации системы комплемента (Wang et al., 2022).

Молекулярные механизмы клональной экспансии ГМК могут опосредоваться межклеточными взаимодействиями в системе макрофаги–ГМК, причем миелоидные клетки, несущие функциональные нарушения (такие как снижение экспрессии эпигенетического регулятора TET2 и интегрин $\beta 3$), создают провоспалительную среду через гиперактивацию сигнального пути TNF, что в конечном счете способствует не олигоклональности, а поликлональной пролиферации клеток-предшественников ГМК и формированию более обширных атеросклеротических поражений (Kabir et al., 2023).

Гетерогенность транскрипционных профилей ГМК, детерминированная их эмбриональным происхождением (Dobnikar et al., 2018), может лежать в основе вариабельного потенциала к клональной экспансии в различных сегментах артериального русла, что, в свою очередь, может объяснять региональную предрасположенность к формированию патологических очагов. Существует гипотеза, что клональная экспансия клеток сосудов, включая ГМК, эндотелиальные клетки и макрофаги, при различных васкулопатиях (атеросклероз, аневризма, легочная гипертензия, кавернозная мальформация головного мозга) может регулироваться консервативными молекулярными путями, общими для разных нозологических форм (Lin et al., 2023). Данные пути, вероятно, интегрируются с фундаментальными онтогенетическими программами, определяющими пролиферативный и пластический потенциал самих клеток.

Более того, показано, что эпигеномный ландшафт, в частности профиль доступности хроматина, в отдельных клетках (ГМК, фибробластах, эндотелии) различных сегментов восходящей аорты детерминирован их эмбриональным происхождением, причем данные онтогенетически унаследованные регуляторные домены пространственно колокализуются с локусами генетического риска сердечно-сосудистых заболеваний, идентифицированными в полногеномных анализах ассоциаций (GWAS). В частности, установлено, что у мыши в норме транскриптомный и эпигеномный ландшафты отдельных клеток артерий (ГМК, фибробластов и эндотелиальных клеток) зависят от их типа и сосудистого русла, а участки «открытого хроматина» обогащены генами риска сердечно-сосудистых заболеваний человека (Weldy et al., 2025).

Предполагают, что специфические для определенного типа клеток и сосудистых участков энхансеры генов транскрипционных факторов развития (*Tbx20*, *Hand2*, *Gata4* и *Hoxb*) являются ключевым элементом в интерпретации сложных генетических факторов риска патологии артерий, трансформируя унаследованные полиморфизмы в клеточно-специфичные патологические программы (Weldy et al., 2025). При аневризме/диссекции и атеросклерозе восходящей аорты у человека наблюдаются разнонаправленные

сдвиги в паттернах метилирования ДНК в регуляторных областях, ассоциированных с генами транскрипционных факторов *NR2F1* и *TBX20*, играющих ключевую роль в эмбриональном развитии сосудов, что указывает на реактивацию онтогенетических программ в патогенезе данных заболеваний (Королёва и др., 2024).

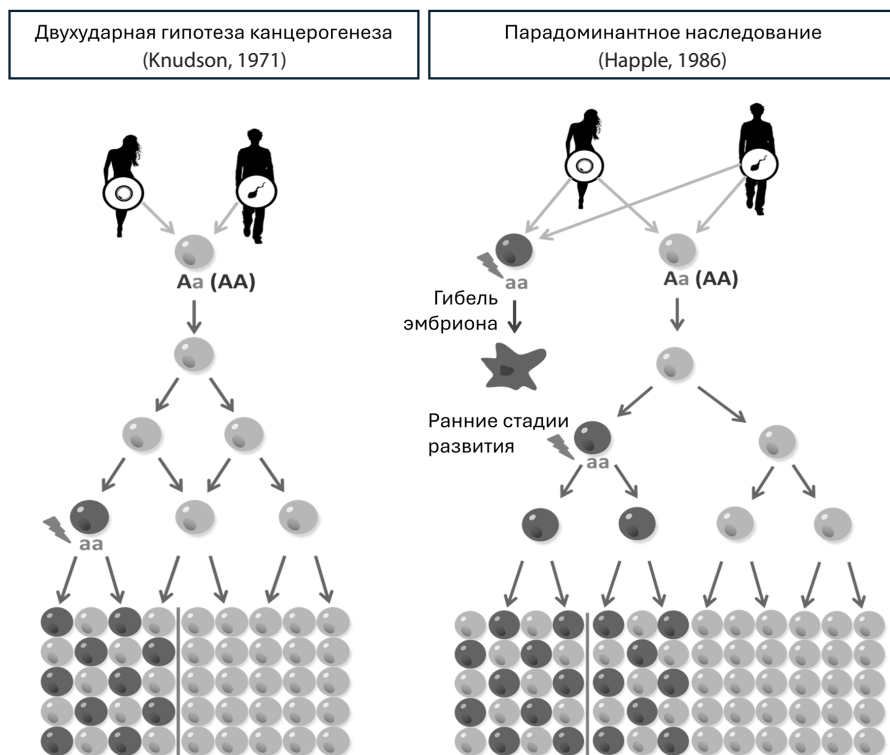
Таким образом, кумулятивное и динамическое взаимодействие множества генетических и эпигенетических факторов, воздействующее на клеточно-молекулярные системы на протяжении всего онтогенеза, формирует патологический контекст, благоприятствующий возникновению коморбидности между заболеваниями. В этом контексте соматические варианты, включающие как структурные геномные изменения, так и стойкие эпигенетические перепрограммирования, выступают в качестве универсальных механизмов модификации клеточного фенотипа и интеграции патогенных влияний.

Соматические мутации идентифицируются не только в паренхиматозных клетках органов-мишеней при МФЗ, но и в гемопоэтических клетках, где они проявляются в виде клонального гемопоэза (clonal hematopoiesis, CH). Особый клинико-биологический статус имеет феномен клонального гемопоэза неопределенного потенциала (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP), характеризующийся наличием «драйверной» мутации при отсутствии диагностических критериев гематологического новообразования (Jaiswal et al., 2014). Интенсивное изучение CHIP выявило его роль в качестве системного провоспалительного фактора, опосредующего влияние соматического мозаицизма на патогенез широкого спектра МФЗ через секрецию провоспалительных цитокинов мутантными клонами макрофагов и других миелоидных производных (Schuermans, Honigberg, 2025).

Детальные молекулярно-клеточные механизмы между CHIP и столь широким спектром МФЗ еще предстоит выяснить. Концепция «парадоминантности», при которой соматическая мутация, возникающая на фоне унаследованной гетерозиготной мутации в том же гене (например, *TET2*, *DNMT3A*), приводит к полной потере функции и манифестации патологического фенотипа, служит важным связующим звеном между классической генетикой и генетикой соматических клеток. Она предлагает механистическое объяснение для случаев с неполной пенетрантностью и мозаичной экспрессивностью, которые не укладываются в традиционные модели наследования, и может быть особенно релевантна для генов, гомозиготная инактивация которых летальна на ранних стадиях развития.

Концепция «парадоминантного» наследования в отношении многофакторных заболеваний

«Парадоминантное» наследование представляет собой особую форму неменделевской передачи признаков, сочетающую унаследованную предрасположенность и соматические мутации, возникающие в ходе онтогенеза (Happle, 1991, 1993). В отличие от классических менделевских моделей, данный механизм предполагает, что патологический фенотип манифестирует только при комбинации унаследованной герминативной мутации в гетерозиготном



Назаренко М.С. и др. Вариабельность генома соматических клеток при многофакторных заболеваниях человека. *Медицинская генетика*. 2017;16(12):4-8

Рис. 2. Молекулярные механизмы соматических мутаций.

состоянии и последующей соматической мутации, приводящей к потере гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) для дикого типа аллеля в клетках-предшественниках, что способствует клональной экспансии клеток с биаллельной инактивацией гена. Конституциональная гомозиготность по таким мутациям, как правило, эмбрионально летальна (рис. 2), что объясняет сохранение этих аллелей в популяции в гетерозиготном состоянии и их способность проявляться фенотипически исключительно через соматические события.

Ключевой особенностью «парадоминантного» наследования является формирование мозаичного генотипа в результате потери гетерозиготности в части соматических клеток на ранней стадии развития зародыша. Интересно, что у нескольких членов одной семьи подобные мозаичные изменения могут возникать независимо, создавая видимость аутосомно-доминантного наследования, хотя его механизм принципиально иной. Это явление и легло в основу термина «парадоминантность».

В отличие от модели Кнудсона, где конституциональная гетерозиготность по нелетальным мутациям создает предрасположенность к опухолям, парадоминантность характеризуется конституциональной гетерозиготностью именно по эмбрионально летальным мутациям, что исключает менделевское наследование и проявляется исключительно через соматический мозаицизм. При этом соматическое событие, в качестве которого чаще всего выступает пострепликативная митотическая рекомбинация, происходит на ранней стадии эмбриогенеза. Конкретная

временная точка возникновения мутации детерминирует размер и тканевую распространенность клона, определяя не только мозаичный паттерн распределения аномальных клеток, но и масштаб вовлечения тканей и органов в патологический процесс, что напрямую влияет на тяжесть клинических проявлений (Happle, 2009).

Первоначально данная концепция была предложена для объяснения патогенеза ряда дерматологических синдромов, таких как синдром МакКьюна–Олбрайта и пигментный невус Беккера (Happle, 1991, 1993). Хрестоматийным примером является патогенез мультифокальных венозных мальформаций, где биаллельные соматические мутации в гене рецепторной тирозинкиназы *TEK*, возникающие на фоне унаследованной зародышевой мутации p.R849W, приводят к автономной активации рецептора и локальной клональной экспансии эндотелиальных клеток, что подчеркивает необходимость таргетного анализа соматических вариантов непосредственно в патологических тканях (Limaye et al., 2009). Дальнейшие исследования позволили установить роль «парадоминантного» наследования и при других патологиях, включая атеросклероз (см. рис. 2).

Можно ожидать, что современные исследования, использующие высокоразрешающие методы секвенирования и анализа мозаицизма, позволят обозначить вклад «парадоминантных» механизмов в развитие МФЗ, особенно в случаях со спорадическим возникновением, семейным накоплением и мозаичным характером поражения органов, которые не находят объяснения в рамках классических моделей наследования.

Трансляционный потенциал в практику исследований многофакторных заболеваний

Современный этап развития генетического тестирования, который выявляет наследственную предрасположенность к МФЗ, характеризуется его постепенной интеграцией в клиническую практику. Разработка популяционно-специфичных полигенных шкал риска PRS, основанных на полногеномных данных, позволяет проводить стратификацию индивидов в когортах для предиктивной оценки риска развития МФЗ, их осложнений и потенциального ответа на фармакотерапию, однако их широкое клиническое использование ограничено низкой воспроизводимостью предсказательной силы при применении в генетически отличных популяциях.

При выполнении WES или WGS когорт с МФЗ анализ редких генетических вариантов у отдельных индивидов способствует идентификации новых молекулярных мишеней для лекарственной терапии. Более того, объединение частых и редких генетических вариантов в единую модель связано с улучшением точности в прогнозировании риска МФЗ (Fiziev et al., 2023).

Интеграция так называемых негенетических детерминант МФЗ, включая эпигенетические маркеры, показатели экспосомы, а также их комплексные взаимодействия, анализируемые в рамках мультиомиксных подходов и анализа коморбидных паттернов, в единые предиктивные модели обладает значительным, хотя и методологически более сложным потенциалом для трансляции в клиническую практику по сравнению с чисто генетическими шкалами.

Понимание частоты, спектра СНР и механизмов его формирования при МФЗ важно для разработки новых стратегий к скринингу, индивидуальной оценке риска и реализации программ диагностики и лечения. Например, индивидуальный прогноз пациента формируется путем интеграции традиционных факторов риска и его клинического статуса с молекулярными характеристиками СНР. Ключевое значение имеют тип соматической мутации и VAF. Пациенту с мутацией в гене *TET2* с VAF > 10 % и пограничным 10-летним риском сердечно-сосудистых осложнений показана агрессивная превентивная стратегия. Она включает модификацию образа жизни, а также интенсивную гиполипидемическую и антигипертензивную терапию. Индивидам с мутацией в гене *DNMT3A* и низким 10-летним риском развития ССЗ такие вмешательства не показаны. Поскольку в настоящее время нет рандомизированных клинических исследований с участием пациентов с СНР, терапевтическая тактика базируется на принципе совместного принятия решений, когда врач и пациент совместно взвешивают потенциальную пользу профилактики и риск нежелательных явлений (Oren, Libby, 2025). Не столь очевидна трансляция в практику результатов фундаментальных исследований по выяснению роли соматических генетических вариантов в клетках органов-мишеней при МФЗ.

Таргетное воздействие на патогенетические механизмы, лежащие в основе клональной экспансии, представляет собой перспективное, но методологически сложное направ-

ление для разработки новых терапевтических стратегий при МФЗ. К числу таких подходов относятся селективное устранение мутантных клонов гемопоэтических стволовых клеток, например, с помощью сенолитиков, модуляция провоспалительного фенотипа клонов гладкомышечных клеток или ингибирование специфических медиаторов воспаления, продуцируемых этими клонами.

Доказательством принципиальной возможности таргетной терапии служит атеропротективный эффект, наблюдаемый для некоторых противоопухолевых агентов. К ним относятся блокада сигнального пути «не ешь меня» с помощью анти-CD47 антител для усиления эффероцитоза апоптотических клеток бляшки (Kojima et al., 2016; Tao et al., 2020), ингибирование пролиферации клонов ГМК с помощью третиноина (Pan et al., 2020), а также использование селективной уязвимости ГМК с нарушением репарации ДНК к ингибиторам PARP, таким как нирапариб (Pan et al., 2024). Эти находки открывают перспективы для репозиционирования онкологических препаратов в кардиологии.

Заключение

Эволюция патогенетики МФЗ демонстрирует сдвиг от идентификации ассоциированных локусов к системной функциональной характеристике клеточных фенотипов, обусловленных этими генетическими вариантами, в рамках клеточно-специфичных молекулярных сетей, что знаменует переход от генетической ассоциации к причинному пониманию патогенеза.

Патогенез многофакторных заболеваний характеризуется полиэтиологичностью и реализуется через нелинейные динамические взаимодействия между генетической предрасположенностью, эпигенетическими модификациями и факторами внешней среды, формируя сложные причинно-следственные сети. В связи с этим прогресс в предикции, диагностике, лечении и профилактике МФЗ в контексте персонализированной медицины требует не просто накопления данных, а разработки принципиально новых вычислительных и концептуальных моделей, способных интегрировать разнородные причинные факторы и их нелинейные взаимодействия на различных уровнях биологической организации – от молекулярного до организменного, для построения предсказательных динамических моделей индивидуального патогенеза.

Соматические мутации, формирующие мозаичные генетические ландшафты (соматический мозаицизм) на уровне внутри- и межтканевой гетерогенности, в совокупности с ткане- и клеточно-специфичными эпигенетическими программами выступают в качестве ключевых модификаторов пенетрантности, экспрессивности и клинического полиморфизма при МФЗ. Поскольку груз и спектр соматических мутаций, включая «драйверные» события, аккумулируется в тканеспецифичной манере на протяжении жизни в процессе онтогенеза, данный процесс представляет собой универсальный механизм, объясняющий такие фундаментальные характеристики МФЗ, как регионарная предрасположенность органов-мишеней и вариабельная экспрессивность у разных индивидов. При

этом пространственное распределение и клиническая манифестация мутаций критически зависят от локальных селективных процессов и скорости клеточного обновления в каждой конкретной ткани.

Наибольшие успехи в характеристике частоты и спектра соматических мутаций на молекулярно-клеточном уровне в клетках и тканях органов-мишеней при «неопухолевых» МФЗ достигнуты для ГМК при атеросклерозе артерий. Ключевыми нерешенными задачами остаются систематическая идентификация и функциональная верификация полного репертуара «драйверных» соматических мутаций, определение вклада структурных вариантов и мобильных элементов в патогенез, а также полномасштабная характеристика частоты и спектра соматического мозаицизма в различных клеточных типах (популяциях макрофагов, эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках, нейронах) при широком круге МФЗ.

Генотип-специфичные паттерны клонального гемопоэза (CHIP), детерминированные мутациями в различных генах-«драйверах» (*TET2*, *DNMT3A*, *JAK2*, *ASXL1*), ассоциированы с дивергентными профилями риска сердечно-сосудистых заболеваний, что указывает на необходимость разработки таргетных терапевтических интервенций. Исследования на клеточных и мышиных моделях, в частности с использованием трансплантации костного мозга от мутантных животных, подтверждают причинно-следственную связь между CHIP и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Данная связь реализуется через комплекс изменений, включающий потерю баланса между самообновлением, пролиферацией и дифференцировкой гемопоэтических стволовых клеток, активацию в клонах провоспалительных и профибротических механизмов, а также повышение устойчивости клонов к внешним воздействиям. Применение этих знаний в отношении человека требует учета принципиальных различий в продолжительности жизни, метаболизме и иммунной системе между модельными организмами и человеком.

На основе анализа современных данных нами предлагается интегративная гипотеза, постулирующая, что унаследованные генетические варианты формируют общепрограммированный фон предрасположенности к МФЗ, тогда как соматические мутации, возникающие и селективно увеличивающиеся в специфических клеточных компартментах органов-мишеней, являются важным событием, объясняющим топическую специфичность, временную динамику (возраст манифестации) и вариабельность тяжести клинического фенотипа.

В качестве патогенетической иллюстрации такой взаимосвязи выступает локус 9p21, содержащий гены-супрессоры опухолей *CDKN2A* и *CDKN2B*. Унаследованные варианты в этом локусе, ассоциированные с риском ИБС, создают состояние гаплонедостаточности, что проявляется в ослаблении контроля за клеточным циклом и репарацией ДНК в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Однако для реализации полного патогенного потенциала этой предрасположенности требуется дополнительное событие, такое как соматическая инактивация оставшегося

аллеля. Эта изначальная уязвимость и составляет суть «пермиссивной среды», поскольку повышает вероятность того, что соматическое событие (такое как потеря гетерозиготности по оставшемуся дикому аллелю) приведет не к гибели клетки, а к ее селективному преимуществу и последующей клональной экспансии, окончательно инактивирующей опухолесупрессорный локус и фиксирующей пролиферативный фенотип.

Более того, в атеросклеротически пораженных сосудах активация провоспалительного фенотипа ГМК ассоциирована с ремоделированием эпигенома, в частности со снижением доступности промотора гена *ATF3*, который является ключевым транскрипционным репрессором воспаления. Примечательно, что герминативные варианты в локусе *ATF3* тоже ассоциированы с риском ИБС по данным GWAS (Wang et al., 2022). Совместное наличие наследственной предрасположенности и приобретенной эпигенетической дисрегуляции в одном и том же молекулярном узле подчеркивает принцип конвергенции разнородных патогенных воздействий на ключевые регуляторные элементы, что может служить общей моделью для объяснения патогенеза ряда МФЗ. Данный принцип конвергенции демонстрирует, что патогенез МФЗ определяется не простой суммой независимых факторов, а их нелинейным динамическим взаимодействием, при котором унаследованные варианты создают контекст, определяющий специфику ответа на приобретенные эпигенетические изменения, формируя уникальный патологический профиль для каждого индивида.

Таким образом, если существенная доля популяционной наследуемости МФЗ объясняется спектром частых унаследованных генетических вариантов, то редкие, в особенности соматические, мутации вносят критический вклад в индивидуальный риск, модулируя пенетрантность наследственной предрасположенности и определяя специфику патологического фенотипа на уровне тканей и органов. Следовательно, исчерпывающая характеристика континуума генетических вариантов, охватывающего как унаследованные полиморфизмы, так и соматические мутации, приобретенные в течение жизни, в их динамическом взаимодействии с клеточно-специфичными молекулярными сетями в норме и при патологии, формирует новую парадигму предиктивной медицины. Данная парадигма знаменует собой переход от популяционных вероятностных оценок риска к каузальным моделям индивидуального патогенеза, основанным на принципах клональной соматической эволюции.

Список литературы / References

- Брагина Е.Ю., Пузырев В.П. Генетическая канва герменевтики феномена сочетания болезней человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(1):7-17. doi 10.18699/VJGB-23-03 [Bragina E.Yu., Puzyrev V.P. Genetic outline of the hermeneutics of the diseases connection phenomenon in human. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2023;27(1):7-17. doi 10.18699/VJGB-23-03]
- Королёва Ю.А., Гончарова И.А., Зарубин А.А., Шипулина С.А., Слепцов А.А., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н., Назаренко М.С. Разнонаправленное изменение уровня метилирования CpG-сайтов

- в 5' регионе гена *TBX20* в восходящей аорте при атеросклерозе и аневризме. *Генетика*. 2024;60(7):100-106. doi 10.31857/S0016675824070091
- [Koroleva Iu.A., Goncharova I.A., Zarubin A.A., Shipulina S.A., Sleptsov A.A., Panfilov D.S., Kozlov B.N., Nazarenko M.S. Methylation levels in the 5' region of the *TBX20* gene in the ascending aorta change in opposite direction in atherosclerosis and aneurysm. *Russ J Genet*. 2024;60(7):977-981. doi 10.1134/S102279542470042X]
- Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека. *Генетика*. 2011;47(12):1573-1585
- [Puzyrev V.P., Kucher A.N. Evolutionary ontogenetic aspects of pathogenetics of chronic human diseases. *Russ J Genet*. 2011; 47(12):1395-1405. doi 10.1134/S102279541112012X]
- Baylis R.A., Gao H., Wang F., Bell C.F., Luo L., Björkegren J.L.M., Leeper N.J. Identifying shared transcriptional risk patterns between atherosclerosis and cancer. *iScience*. 2023;26(9):107513. doi 10.1016/j.isci.2023.107513
- Benditt E.P., Benditt J.M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1973;70(6):1753-1756. doi 10.1073/pnas.70.6.1753
- Boyle E.A., Li Y.I., Pritchard J.K. An expanded view of complex traits: from polygenic to omnigenic. *Cell*. 2017;169(7):1177-1186. doi 10.1016/j.cell.2017.05.038
- DiRenzo D., Owens G.K., Leeper N.J. "Attack of the Clones": commonalities between cancer and atherosclerosis. *Circ Res*. 2017; 120(4):624-626. doi 10.1161/CIRCRESAHA.116.310091
- Dobnikar L., Taylor A.L., Chappell J., Oldach P., Harman J.L., Oerton E., Dzierzak E., Bennett M.R., Spivakov M., Jørgensen H.F. Disease-relevant transcriptional signatures identified in individual smooth muscle cells from healthy mouse vessels. *Nat Commun*. 2018;9(1):4567. doi 10.1038/s41467-018-06891-x
- Fiziev P.P., McRae J., Ulirsch J.C., Dron J.S., Hamp T., Yang Y., Wain-schtein P., ... Marques-Bonet T., Rehm H.L., O'Donnell-Luria A., Khera A.V., Farh K.K. Rare penetrant mutations confer severe risk of common diseases. *Science*. 2023;380(6648):eabo1131. doi 10.1126/science.abo1131
- Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genet*. 1986;29(4):321-324. doi 10.1111/j.1399-0004.1986.tb01261.x
- Happle R. Allelic somatic mutations may explain vascular twin nevi. *Hum Genet*. 1991;86(3):321-322. doi 10.1007/BF00202421
- Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol*. 1993;129(11):1460-1470
- Happle R. Monoallelic expression on autosomes may explain an unusual heritable form of pigmentary mosaicism: a historical case revisited. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(7):834-837. doi 10.1111/j.1365-2230.2009.03543.x
- Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., Manning A., Grauman P.V., Mar B.G., Lindsley R.C., ... Atzmon G., Wilson J.G., Neuberg D., Altshuler D., Ebert B.L. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488-2498. doi 10.1056/NEJMoa1408617
- Kabir I., Zhang X., Dave J.M., Chakraborty R., Qu R., Chandran R.R., Ntokou A., ... Hwa J., Kluger Y., Martin K.A., Fernández-Hernan-do C., Greif D.M. The age of bone marrow dictates the clonality of smooth muscle-derived cells in atherosclerotic plaques. *Nat Aging*. 2023;3(1):64-81. doi 10.1038/s43587-022-00342-5
- Knudson A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68(4):820-823. doi 10.1073/pnas.68.4.820
- Kojima Y., Volkmer J.P., McKenna K., Civelek M., Lusis A.J., Miller C.L., Drenzo D., ... Maegdefessel L., Matic L.P., Hedin U., Weissman I.L., Leeper N.J. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis. *Nature*. 2016;536(7614):86-90. doi 10.1038/nature18935
- Limaye N., Wouters V., Uebelhoer M., Tuominen M., Wirkkala R., Muliken J.B., Eklund L., Boon L.M., Vikkula M. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene *TEK* cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat Genet*. 2009;41(1):118-124. doi 10.1038/ng.272
- Lin A., Brittan M., Baker A.H., Dimmeler S., Fisher E.A., Sluimer J.C., Misra A. Clonal expansion in cardiovascular pathology. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;9(1):120-144. doi 10.1016/j.jacbts.2023.04.008
- Luo L., Fu C., Bell C.F., Wang Y., Leeper N.J. Role of vascular smooth muscle cell clonality in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1273596. doi 10.3389/fcvm.2023.1273596
- Oren O., Libby P. Incorporating management of clonal hematopoiesis of indeterminate potential into cardiovascular practice. *Circulation*. 2025;152(14):975-977. doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.075769
- Pan H., Xue C., Auerbach B.J., Fan J., Bashore A.C., Cui J., Yang D.Y., ... Califano A., Sims P.A., Zhang H., Li M., Reilly M.P. Single-cell genomics reveals a novel cell state during smooth muscle cell phenotypic switching and potential therapeutic targets for atherosclerosis in mouse and human. *Circulation*. 2020;142(21):2060-2075. doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048378
- Pan H., Ho S.E., Xue C., Cui J., Johanson Q.S., Sachs N., Ross L.S., Li F., Solomon R.A., Connolly E.S., Jr., Patel V.I., Maegdefessel L., Zhang H., Reilly M.P. Atherosclerosis is a smooth muscle cell-driven tumor-like disease. *Circulation*. 2024;149(24):1885-1898. doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067587
- Schueremans A., Honigberg M.C. Clonal haematopoiesis in cardiovascular disease: prognostic role and novel therapeutic target. *Nat Rev Cardiol*. 2025;22(11):845-856. doi 10.1038/s41569-025-01148-9
- Tao W., Yurdagul A., Jr., Kong N., Li W., Wang X., Doran A.C., Feng C., Wang J., Islam M.A., Farokhzad O.C., Tabas I., Shi J. siRNA nanoparticles targeting CaMKII γ in lesional macrophages improve atherosclerotic plaque stability in mice. *Sci Transl Med*. 2020;12(553):eaay1063. doi 10.1126/scitranslmed.aay1063
- Wang Y., Gao H., Wang F., Ye Z., Mokry M., Turner A.W., Ye J., ... Björkegren J.L.M., Pasterkamp G., Miller C.L., Ross E.G., Leeper N.J. Dynamic changes in chromatin accessibility are associated with the atherogenic transitioning of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*. 2022;118(13):2792-2804. doi 10.1093/cvr/cvab347
- Weldy C.S., Kundu S., Monteiro J., Gu W., Pedroza A.J., Dalal A.R., Worssam M.D., ... Fischbein M.P., Engreitz J., Kundaje A.B., Cheng P.P., Quertermous T. Epigenomic landscape of single vascular cells reflects developmental origin and disease risk loci. *Mol Syst Biol*. 2025;21(11):1522-1546. doi 10.1038/s44320-025-00140-2

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 26.12.2025. После доработки 05.05.2026. Принята к публикации 08.05.2026.