

doi 10.18699/vjgb-26-68

Парадигма соматического мозаицизма при многофакторных заболеваниях

А.А. Слепцов ^{1, 2} , М.С. Назаренко ^{1, 2} , В.П. Пузырев ¹

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

² Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Тюмень, Россия

 alexei.sleptcov@medgenetics.ru

Аннотация. Многофакторные заболевания (МФЗ) характеризуются сложной этиологией, включающей взаимодействие полигенных/олигогенных наследственных детерминант и факторов среды, а также выраженным клиническим полиморфизмом, генетической гетерогенностью, плейотропией генетических вариантов, вариабельной пенетрантностью и экспрессивностью. Достижения в области секвенирования геномов популяций существенно расширили понимание наследственной архитектуры МФЗ, однако герминативные варианты объясняют лишь часть наблюдаемой фенотипической вариабельности. Внедрение методов глубокого секвенирования ДНК и мультиомиксного анализа отдельных клеток позволило выявить дополнительную, ранее недооцененную категорию факторов риска, а именно соматические мутации, непрерывно накапливающиеся в клетках на протяжении онтогенеза и формирующие мозаичную генетическую конституцию организма (соматический мозаицизм). В настоящем обзоре рассматривается роль соматических мутаций в этиопатогенезе МФЗ с позиции их сочетанного вклада с герминативными детерминантами в формирование патологического фенотипа. Особое внимание уделено феномену клонального гемопоэза неопределенного потенциала как наиболее изученной модели соматического мозаицизма, ассоциированного с возраст-зависимой патологией. Показано, что взаимодействие соматических и герминативных вариантов реализуется в клетках в специфических тканевых контекстах через механизмы клональной селекции, стохастического клонального дрейфа и эпигенетической дисрегуляции, приводящих к дисфункции органов. В рамках концепции соматического мозаицизма в работе обосновывается механизм селекции, альтернативный классическому онкогенезу. Данный путь определяется как «пассивная клональная доминантность» и описывает селекцию как персистенцию клонов, получивших преимущество не за счет пролиферации, а благодаря резистентности к апоптозу в условиях хронического стресса. Такой механизм может быть особенно важен для постмитотических тканей, таких как миокард и нервная ткань. С практической точки зрения рассмотренные соматические варианты представляют потенциальный интерес в качестве кандидатных биомаркеров для предиктивной диагностики и стратификации риска МФЗ, что требует дальнейшей клинической валидации. Более того, они указывают на патофизиологические пути, потенциально открывающие мишени для таргетной терапии, направленной на модуляцию клонального состава и предотвращение прогрессирования заболеваний. В заключение даны перспективы и направления изучения соматического мозаицизма в контексте МФЗ, включая потенциал технологий динамического отслеживания клеточных линий для экспериментальной верификации предложенных механизмов клональной селекции. Отмечена важность интеграции данных о соматических и герминативных генетических вариантах в единые модели оценки индивидуального риска заболеваний.

Ключевые слова: соматические мутации; сердечно-сосудистые заболевания; клональный гемопоэз; многофакторные заболевания

Для цитирования: Слепцов А.А., Назаренко М.С., Пузырев В.П. Парадигма соматического мозаицизма при многофакторных заболеваниях. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(4):676-684. doi 10.18699/vjgb-26-68

Финансирование. Работа выполнена при частичной поддержке внутреннего гранта Томского НИМЦ «Клональный гемопоэз неопределенного потенциала как фактор риска хронической сердечной недостаточности: роль соматических мутаций и системного воспаления».

The paradigm of somatic mosaicism in complex diseases

А.А. Sleptcov ^{1, 2} , М.С. Nazarenko ^{1, 2} , V.P. Puzyrev ¹

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

 alexei.sleptcov@medgenetics.ru

Abstract. The multifactorial etiology of complex diseases involves the interplay of polygenic/oligogenic susceptibility loci and environmental factors. Complex diseases are characterized by pronounced phenotypic variability, genetic heterogeneity, pleiotropy of genetic variants, variable penetrance, and expressivity. Advances in population-wide genomic sequencing have expanded our understanding of the genetic architecture of complex diseases significantly;

however, germline variants explain only a fraction of the observed phenotypic variability. The introduction of deep DNA sequencing and single-cell multi-omics analysis has revealed an additional, previously underestimated category of risk factors: somatic mutations that continuously accumulate in cells throughout an individual's lifespan, giving rise to genetic mosaicism. This review considers the role of somatic mutations in the pathogenesis of complex diseases in the context of their combined contribution with germline determinants to the formation of disease phenotypes. Particular attention is paid to clonal hematopoiesis of indeterminate potential as the best-studied model of somatic mosaicism associated with age-related conditions. It is demonstrated that the interaction of somatic and germline variants occurs within specific tissue contexts through mechanisms of clonal selection, stochastic clonal drift, and epigenetic dysregulation, causing organ dysfunction. Within the concept of somatic mosaicism, this work suggests a selection mechanism alternative to classical oncogenesis. This pathway, defined as "passive clonal dominance", describes selection through the persistence of clones that gain advantage not via proliferation but through resistance to apoptosis under chronic stress, which may be particularly relevant to post-mitotic tissues such as the heart muscle and nervous tissue. From a practical standpoint, the somatic variants discussed herein are of interest as candidate biomarkers for predictive diagnostics and risk stratification of complex diseases, pending clinical validation. Moreover, they point to pathophysiological pathways that may reveal targets for therapies aimed at modulating clonal composition and preventing disease progression. The paper also discusses prospects for studying somatic mosaicism in the context of complex diseases, including the potential of dynamic lineage tracing technologies for experimental verification of the proposed clonal selection mechanisms, as well as the need to integrate somatic and germline genetic variant data into unified models for individual disease risk assessment.

Key words: somatic mutations; cardiovascular diseases; clonal hematopoiesis; complex/common diseases

For citation: Sleptcov A.A., Nazarenko M.S., Puzyrev V.P. The paradigm of somatic mosaicism in complex diseases. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(4):676-684. doi 10.18699/vjgb-26-68

Введение

Многофакторные заболевания (МФЗ) характеризуются широкой распространенностью и разнообразием нозологических форм в популяции. Хотя для данных патологий несвойственно менделевское наследование в его классическом понимании, наблюдается семейное накопление, описываемое с помощью моделей полигенной или олигогенной наследственной передачи с существенным вкладом факторов среды, причем соотношение генетических и средовых детерминант уникально для каждого индивида даже в рамках одной нозологической формы.

Фенотипическое проявление МФЗ подчиняется ключевым принципам генетики, включая клинический полиморфизм, генетическую гетерогенность, выраженную плейотропию генетических вариантов, а также вариабельную пенетрантность и экспрессивность, степень которых модулируется как полигенным фоном, так и факторами внешней среды.

Патологический фенотип при МФЗ дополнительно обладает многоуровневой гетерогенностью (молекулярной, клеточной, тканевой), динамичностью развития во времени и пространственной (регионарной) специфичностью, обусловленной различиями в микроокружении и профиле экспрессии генов в разных органах и тканях-мишенях. В частности, наблюдается значительная гетерогенность между пациентами с определенным МФЗ в отношении как клинических симптомов, так и основных причинных механизмов.

В отличие от герминативных мутаций, передающихся по наследству, соматические генетические варианты имеют в большей степени спорадическое происхождение и демонстрируют непрерывную аккумуляцию в клетках на протяжении всего онтогенеза, характер которой варьирует от приблизительно линейного в постмитотических тканях до нелинейного в условиях клональной селекции (Lodato et al., 2018; Brunner et al., 2019). Это формирует мозаичную генетическую конституцию организма – *соматический*

мозаицизм, представляющий собой форму постзиготической генетической изменчивости соматических клеток, модулирующую фенотипические особенности индивида. Сопутствующая эпигенетическая вариабельность между клеточными клонами может дополнительно усиливать фенотипическую гетерогенность.

Настоящий обзор посвящен феноменологии соматического мозаицизма в контексте этиопатогенеза МФЗ. Особое внимание уделяется соматическим генетическим вариантам, которые рассматриваются не только как факторы модификации унаследованной предрасположенности в конкретных тканевых контекстах, но и как самостоятельные детерминанты, способные инициировать и направлять патологический процесс через механизмы клональной селекции клеток, а также стохастического клонального дрейфа и эпигенетическую дисрегуляцию, модифицирующие мозаичную архитектуру ткани.

Соматические генетические варианты и многофакторные заболевания

В процессе эмбриогенеза высокая скорость клеточных делений в условиях укороченных клеточных циклов с редуцированными контрольными точками приводит к накоплению первичных *de novo* мутаций. В случае сохранения жизнеспособности и пролиферативной активности клетки-предшественницы, несущей такую мутацию, формируется клон, геном которого отличается от конституционального генома зародышевой линии.

У взрослых организмов соматические мутации возникают повсеместно, однако их накопление и клональная экспансия преимущественно происходят в тканях с высоким индексом клеточного обновления, таких как гемопоэтическая система и эпителий барьерных тканей, либо в паренхиматозных органах в условиях хронического повреждения и регенерации. Повторяющиеся циклы деления клеток увеличивают вероятность возникновения соматических мутаций, среди которых особое значение имеют

«драйверные» мутации в генах, непосредственно регулирующих клеточный цикл, пролиферацию и выживаемость клеток.

Наряду с ними накапливаются нейтральные «пассажиры» мутации, не оказывающие прямого влияния на приспособленность клеток. Вместе с тем часть мутаций, формально не относящихся к классическим «драйверам» онкогенеза, может оказывать опосредованное влияние на выживаемость клеток через модуляцию метаболических путей, ответа на стресс или межклеточных взаимодействий в микроокружении, обеспечивая *селективное преимущество* в определенных тканевых контекстах.

Возрастное снижение эффективности репарации ДНК способствует накоплению соматических генетических вариантов, некоторые из которых обеспечивают клеткам селективное преимущество. В условиях истощения регенеративного потенциала тканей это стимулирует кло-

нальную экспансию наиболее жизнеспособных клеточных популяций. В результате в тканях формируются мозаичные клональные популяции, определяющие уровень внутриорганизменной генетической гетерогенности, совокупный масштаб которой в отдельных тканях нередко может превосходить уровень межиндивидуального генетического разнообразия на популяционном уровне (Harris, 2025).

Соматический мутагенез исторически был центральным объектом исследования в геномике злокачественных новообразований, поскольку накопление «драйверных» мутаций в онкогенах и генах-супрессорах опухолей рассматривается как ключевой этап в патогенезе рака.

Достижения в методах геномного анализа, такие как секвенирование нового поколения и анализ отдельных клеток, позволили выявить «неонкологические» МФЗ, при которых происходит накопление соматических мутаций различных классов (см. таблицу).

Соматические генетические варианты при многофакторных заболеваниях

Тип соматической мутации	Патология	Ткань, орган	PMID*
Структурные и числовые аномалии хромосом	Самопроизвольное прерывание беременности (выкидыш)	Ткани зародыша и лейкоциты родителей	11675616
Крупные клональные мозаичные перестройки хромосом (>2 Мб); варибельность числа копий участков ДНК (CNV); потеря гетерозиготности (LOH); однонуклеотидные замены	Злокачественные новообразования	Лейкоциты, опухоль	22561519, 22561516
	Нейропсихические заболевания: умственная отсталость, аутизм, эпилепсия, биполярные нарушения, шизофрения, аномалии поведения	Лейкоциты, головной мозг	23828942, 23888031
Крупные клональные мозаичные перестройки хромосом (>2 Мб)	Сахарный диабет 2-го типа с сосудистыми осложнениями	Лейкоциты	23852171
Варибельность числа копий участков ДНК	Бронхиальная астма у детей	Лейкоциты	19728390, 30262839
Однонуклеотидные замены	Болезнь Альцгеймера с ранним началом	Лейкоциты, головной мозг	30670873, 31300647, 35444284
	Фибрилляция предсердий	Лейкоциты, миокард	16790700, 20606116
	Врожденные пороки сердца	Лейкоциты, слюна, миокард	29729027, 32349777
	Венозные мальформации	Лейкоциты, сосуды	19079259
	Церебральные кавернозные мальформации	Лейкоциты, сосуды	33729480, 34496175, 36995941, 41366709, 35852613
	Эндометриоз	Эндометрий	30110635
	Воспалительные заболевания кишечника	Кишечные крипты	32697969
Атеросклероз, аномалии развития сосудов, аневризма аорты, сердечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2-го типа, а также хронические заболевания печени и почек		Лейкоциты	40175709, 31406340, 34298011, 33731931, 31672865, 33057201, 28636844, 37046084, 37197843
			33432195
Аутизм		Лейкоциты «трио» и других членов семьи	33432195

* ID публикации в системе PubMed.

Существенная часть постзиготических мутаций, скорее всего, не может быть обнаружена вследствие *негативной селекции*. Вредные генетические варианты, приводящие к потере функции ключевых генов, инициируют апоптоз или необратимую остановку клеточного цикла в пораженных клетках, что делает их «невидимыми» для стандартных методов геномного анализа.

Секвенирование ДНК в формате «трио» (мать-отец-ребенок) позволяет идентифицировать мутации *de novo*, возникшие в зародышевой линии. В то же время детекция соматических вариантов требует сравнительного анализа различных тканей одного индивида, а также применения методов глубокого секвенирования или технологий секвенирования отдельных клеток для выявления низкоуровневого мозаицизма (Shao et al., 2025).

Недавние исследования, основанные на секвенировании генома отдельных клеток, пересматривают традиционные представления о бремени соматических мутаций в постмитотических тканях. Показано, что нейроны здорового взрослого человека могут нести более 1000 соматических однонуклеотидных вариантов (SNV) на клетку, что значительно превышает более ранние оценки (Lodato et al., 2018).

Аналогичным образом исследование 48 кардиомиоцитов от 10 здоровых доноров разного возраста показало, что единичный кардиомиоцит может содержать от 4000 до 30000 соматических SNV, причем количество мутаций демонстрирует выраженную корреляцию с возрастом донора (Choudhury et al., 2022). Эти данные, полученные прямым подсчетом мутаций в отдельных клетках, свидетельствуют о том, что накопление соматических SNV является масштабным и повсеместным процессом в пролиферирующих клетках организма, потенциально вносящим вклад в их естественное старение и предрасположенность к заболеваниям.

Постзиготические мутации представляют собой принципиально иной, менделевский источник фенотипической изменчивости, способный как модифицировать пенетрантность и экспрессивность унаследованной предрасположенности, так и самостоятельно инициировать патологические процессы через механизмы клональной селекции клеток в тканях-мишенях. Тем самым соматический мозаицизм может выступать не только в роли модификатора унаследованной предрасположенности, но и в качестве самостоятельного патогенетического фактора, вносящего вклад в развитие заболевания в определенных клинических контекстах.

Ниже рассмотрена роль соматических мутаций в формировании МФЗ на примере сердечно-сосудистых патологий.

Соматическая варибельность генома при сердечно-сосудистых заболеваниях

Соматический мутагенез, формирующий тканевую мозаицизм, затрагивает, наряду с паренхиматозными клетками органов-мишеней, также и клетки крови. В гемопоэтической системе этот процесс манифестирует в форме клонального гемопоэза (clonal hematopoiesis, CH), при котором гемопоэтическая стволовая клетка (ГСК), несущая опреде-

ленную «драйверную» мутацию, приобретает селективное преимущество, инициирующее ее клональную экспансию.

Особое значение имеет феномен клонального гемопоэза неопределенного потенциала (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP), определяемый как присутствие в периферической крови клональной популяции клеток с соматическими мутациями в генах, ассоциированных с гемобластозами, при отсутствии у индивида признаков миелодисплазии, лейкоза или иного гематологического новообразования (Jaiswal et al., 2014; Khoury et al., 2022).

Интенсивное изучение CHIP в последние годы закрепило за ним статус независимого фактора риска развития МФЗ и существенно расширило понимание патогенетического значения соматического мозаицизма, продемонстрировав, что мутантные гемопоэтические клоны способны индуцировать состояние системного хронического «стерильного» воспаления.

Патогенетическая значимость данного феномена обусловлена приобретением мутантными клономы иммунных клеток (в первую очередь макрофагами) аномальной провоспалительной активности. Их способность к гиперпродукции цитокинов формирует состояние хронического системного воспаления низкой интенсивности (low-grade inflammation). Именно этот процесс рассматривается как ключевое звено, через которое CHIP вносит вклад в повышенный риск развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и других возраст-ассоциированных патологий (Jaiswal et al., 2017).

Отдельно стоит отметить, что патогенное влияние соматического мозаицизма на сердечно-сосудистую систему не ограничивается областью гемопоэза. Параллельным и не менее значимым механизмом является олигоклональная экспансия резидентных клеток сосудистой стенки, прежде всего гладкомышечных клеток. В ответ на повреждение или атерогенные стимулы отдельные клетки-предшественницы приобретают способность к доминированию, формируя клональные кластеры внутри атеросклеротической бляшки, что фундаментально влияет на ее стабильность и динамику роста (Lin et al., 2023).

Клональный гемопоэз неопределенного потенциала при сердечно-сосудистых заболеваниях: молекулярные механизмы и основные детерминанты данного феномена

В соответствии с общепринятыми критериями, предложенными Steensma с коллегами (2015), мутации при фенотипе CHIP характеризуются частотой вариантного аллеля (VAF) $\geq 2\%$ и затрагивают относительно ограниченный спектр генов-«драйверов» гемопоэза, включая *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2* и др. (Steensma et al., 2015). Следует подчеркнуть, что этот порог обусловлен пределом чувствительности стандартного секвенирования нового поколения и не исключает патогенетической значимости клонов с более низкой VAF.

Распространенность данного состояния коррелирует с возрастом. При стандартном пороге детекции (VAF $\geq 2\%$) она достигает 15–20% в когорте лиц старше 70 лет, тогда как применение методов глубокого секвенирования с

повышенной чувствительностью выявляет существенно более высокую частоту низкоуровневых клонов. Надо отметить, что фенотип СНП, хотя и не сопровождается клинически выраженной цитопенией, демонстрирует ассоциацию с субклиническими изменениями эритроцитарных индексов, в первую очередь с увеличением ширины распределения эритроцитов и среднего объема эритроцита (Acuna-Hidalgo et al., 2017; Walsh et al., 2022).

У индивидов с СНП относительный риск развития злокачественных новообразований системы кроветворения, согласно ряду когортных исследований, повышен приблизительно в 10–13 раз, хотя данная оценка существенно варьирует в зависимости от размера клона и спектра «драйверных» мутаций (Genovese et al., 2014; Jaiswal et al., 2014).

Риск манифестации ишемической болезни сердца (ИБС) зависит от специфики мутировавшего гена-драйвера при СНП. Так, наличие мутаций в генах *DNMT3A*, *TET2* или *ASXL1* сопряжено с двукратным повышением риска развития ИБС, тогда как носительство мутации *JAK2* (р.Val617Phe) ассоциировано с 12-кратным увеличением относительного риска, что, по всей видимости, опосредовано сопутствующим субклиническим миелопролиферативным фенотипом (Jaiswal et al., 2017).

Установлена прямая корреляция между размером мутантного клона (VAF) и выраженностью атеросклеротического поражения сосудистого русла, оцениваемого по коронарному кальциевому индексу (индекс Агатстона). В когорте пациентов с СНП регистрируется высокая частота развития ишемического инсульта и иных сердечно-сосудистых событий, что и определяет повышенные показатели общей смертности в данной группе.

Хотя панель генов, ассоциированных с СНП, включает до сотни позиций, мутации в генах *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* составляют большинство случаев и выявляются у значительной доли пациентов с ИБС, имеющих СНП (Jaiswal et al., 2017). Мутации “loss-of-function” в генах *DNMT3A* и *TET2* в мышинных моделях приводят к нарушению эпигенетического контроля, что проявляется в усилении самообновления ГСК, ослаблении их дифференцировки и последующей клональной доминантности в гемопоэтической системе (Challen et al., 2011; Moran-Crusio et al., 2011).

Молекулярный патогенез при мутациях *DNMT3A* реализуется через фокальное гипометилирование специфических геномных локусов и последующую aberrантную дерепрессию генов, регулирующих самообновление ГСК (включая *Hox*-кластер, в частности *HOXA5*, *HOXA7* и *HOXA9*), тогда как утрата функции *TET2* приводит к нарушению окислительного деметилирования и, как следствие, к фокальной персистенции 5-метилцитозина в регуляторных регионах генома, что нарушает энхансерный ландшафт и блокирует терминальную дифференцировку миелоидных предшественников (Challen et al., 2011; Moran-Crusio et al., 2011).

Несмотря на то что модификация гистонов, опосредованная белком ASXL1, признана фундаментальным процессом для поддержания нормального гемопоэза, деталь-

ные молекулярные механизмы, обеспечивающие селективное преимущество мутантных клеток в условиях возрастного клонального гемопоэза, остаются не до конца выясненными (Yamamoto et al., 2021).

В то время как роль белка ASXL1 «дикого» типа заключается в обеспечении прецизионного эпигенетического контроля через регуляцию репрессивных комплексов, патогенез СНП неразрывно связан с формированием специфических мутаций (преимущественно мутаций со сдвигом рамки считывания в экзоне 12). Известно, что мутации *ASXL1* приводят к синтезу стабильного «усеченного» белка (ASXL1-trunc), обладающего свойствами “gain-of-function”. Данная форма белка активно дестабилизирует комплекс PRC2, одновременно усиливая взаимодействие с деубиквитиназой VAP1 в составе комплекса PR-DUB. Результатом этого синергичного воздействия становится глобальное снижение уровня метилирования H3K27me3 и aberrантная де-репрессия критических лейкомогенных локусов, в том числе генов кластера *HOXA*, что может обеспечивать селективное преимущество мутантным клеткам (Inoue et al., 2016; Nagase et al., 2018; Yang et al., 2018).

Соматические мутации в генах *JAK2*, *PPM1D* и *TP53*, ассоциированные с СНП, выявляются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и вносят вклад в их патогенез, причем мутации в *TP53* и *PPM1D*, в отличие от *TET2* и *DNMT3A*, часто возникают как адаптивный ответ на стресс (например, химиотерапию) и ассоциированы с более агрессивным клоном. Тирозинкиназа *JAK2* функционирует как ключевой элемент сигнального каскада JAK/STAT (трансдуктор сигнала и активатор транскрипции). Присутствие соматических «активирующих» мутаций индуцирует конститутивную активность киназного домена, что обеспечивает цитокин-независимую пролиферацию и определяет селективное преимущество мутантного клона (Kralovics et al., 2005).

Белок p53, кодируемый геном *TP53*, является центральным регулятором ответа на повреждение ДНК (DNA damage response, DDR) и клеточный стресс. Гемопоэтические стволовые клетки, несущие мутации “loss-of-function” в *TP53*, приобретают селективное преимущество за счет уклонения от апоптоза и нарушения механизмов клеточного старения, что приводит к клональной доминантности в условиях конкурентного взаимодействия с клетками дикого типа (Bondar, Medzhitov, 2010). Дополнительным фактором клонального преимущества клеток с мутациями в гене *TP53* может быть повышение толерантности к окислительному стрессу и генотоксическому воздействию. PPM1D также является частью пути DDR в качестве негативного регулятора p53, а мутации «усечения» в экзоне 6 обеспечивают пролиферативное преимущество ГСК за счет повышенной устойчивости к p53-опосредованному апоптозу (Hsu et al., 2018).

Хотя мутации СНП регистрируются в соматических клетках, все больше данных свидетельствует о наличии наследственной предрасположенности к их формированию в ГСК. В 2009 г. GWAS выявил связь SNV (rs10974944), маркирующего гаплотип 46/1 гена *JAK2*, с предрасположенностью к приобретению соматической мутации

p.Val617Phe в *JAK2* и последующим развитием миелопролиферативных новообразований (Kilpivaara et al., 2009).

Позднее была установлена твердая ассоциация генетических вариантов и гена *TERT* (в частности, rs144418061), кодирующего ключевой ферментативный компонент теломеразного комплекса для поддержания длины теломер, а также полиморфизма в локусе *TCL1A* (rs2887399) с риском формирования СНП (Bick et al., 2020).

Более того, генетический анализ выявил частичное перекрытие между локусами, предрасполагающими к приобретению соматических мутаций СНП (так называемая наследуемость предрасположенности к соматическим мутациям), и локусами, ассоциированными с риском сердечно-сосудистых заболеваний по данным GWAS. Это наблюдение подтверждает наличие общих герминальных детерминант, модулирующих индивидуальный профиль риска посредством воздействия одновременно на кинетику клональной экспансии мутантных ГСК и на резистентность сосудистой стенки через независимые патогенетические пути, что считается проявлением генетической плейотропии.

Общая кинетика клональной экспансии мутантных ГСК находится под строгим контролем эпигенетических механизмов регуляции генома. Исследования подтверждают наличие строгой корреляции между скоростью роста мутантного клона и показателями эпигенетического старения, которые оцениваются как посредством прямого профилирования метилирования ДНК, так и на основе генетических предикторов. Установлено, что маркеры биологического возраста, включая алгоритмы PhenoAge, GrimAge и HannumAge, демонстрируют положительную ассоциацию как с самим фактом наличия СНП, так и со скоростью пролиферации клональных гемопоэтических клеток (Nachun et al., 2021; Mack et al., 2024).

Наряду с конституциональными и эндогенными детерминантами, на динамику клональной экспансии мутантных ГСК существенное влияние оказывают экзогенные стрессоры и провоспалительный фон. Курение и ятрогенные вмешательства (в первую очередь цитотоксическая терапия) увеличивают частоту возникновения соматических мутаций. Системное хроническое воспаление действует преимущественно как фактор селекции клонов клеток. В совокупности эти процессы создают адаптивное преимущество для клонов, резистентных к апоптозу и цитотоксическому воздействию.

Феномен клонального гемопоэза демонстрирует значимую ассоциацию не только с прогрессированием атеросклероза и тромбоэмболическими осложнениями, но и с широким кругом гетерогенных возраст-зависимых состояний, что позволяет рассматривать его как один из ключевых факторов системного воспалительного старения (inflammaging). Спектр коморбидных патологий включает фибрилляцию предсердий, сердечную недостаточность, аневризму брюшного отдела аорты, венозные тромбоэмболии, а также нейродегенеративные процессы альцгеймеровского типа и метаболические нарушения, в частности сахарный диабет 2-го типа (Schuermans, Honigberg, 2025).

Исследования на мышинных моделях, в частности трансплантация костного мозга от мышей с нокаутом *Tet2* или

Dnmt3a, демонстрируют, что СНП-ассоциированные клоны макрофагов и других миелоидных производных продуцируют избыточное количество провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и CXCL2. Данная персистирующая провоспалительная сигнализация индуцирует дисфункцию периферических тканей и органов-мишеней, инициируя развитие инсулинорезистентности и нарушение тканевого гомеостаза. В совокупности эти патофизиологические сдвиги воспроизводят полисистемный фенотип ускоренного старения, наблюдаемый в клинической практике (Schuermans, Honigberg, 2025).

Специфической формой клонального мозаицизма является мозаичная потеря Y-хромосомы (mLOY) в лейкоцитах периферической крови, которая представляет собой наиболее частое соматическое событие у мужчин. Данный феномен ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, в частности с развитием кардиофиброза и сердечной недостаточности (Sano et al., 2022), а также с тяжелым течением нейродегенеративных процессов (Ljungström et al., 2022). У мужчин с выраженной mLOY наблюдается тенденция к повышению VAF мутаций, характерных для СНП, что указывает на вероятное сосуществование этих событий в одном и том же клоне. Совокупность имеющихся данных свидетельствует о частом одновременном возникновении СНП и mLOY в процессе старения, что позволяет интерпретировать их как потенциально взаимосвязанные проявления общих возрастных изменений клональной архитектуры костного мозга (Ljungström et al., 2022).

Несмотря на выявленные взаимосвязи, детализация молекулярных каскадов, связывающих СНП с широким спектром МФЗ, требует дальнейших изысканий. В качестве теоретической модели для объяснения механизмов селекции клеток рассматривается и концепция, аналогичная феномену «парадоминантности» (Happle, 1993), согласно которой соматическая мутация, возникающая на фоне конституционального гетерозиготного носительства в идентичном локусе, приводит к биаллельной инактивации и локальной манифестации патологического фенотипа на ранней стадии онтогенеза. Однако применимость подобной модели на гены-драйверы СНП (в частности, *TET2* или *DNMT3A*) остается предметом дискуссии, поскольку клонально значимый фенотип в данном контексте нередко формируется уже в условиях моноаллельной инактивации.

Вместе с тем теоретический потенциал описанной модели заключается в возможности предложить механистическое объяснение феноменам неполной пенетрантности и вариабельной экспрессивности МФЗ (Пузырев и др., 2014). Это представляется особенно релевантным для генов-драйверов, конституциональная гомозиготная инактивация которых часто приводит к тяжелым дефектам развития или несовместима с эмбриогенезом.

Заключение и перспективы изучения соматического мозаицизма в контексте МФЗ

Детализация вклада соматического мозаицизма в этиопатогенез МФЗ открывает перспективы для разработки принципиально новых стратегий молекулярной диагностики и терапевтических вмешательств. Эти подходы должны

быть направлены не только на орган-мишень, но и на селективную элиминацию или репрограммирование специфических патогенных клонов, вносящих вклад в прогрессию патологии, резистентность к терапии и клинический полиморфизм заболевания. Критическим императивом данной терапевтической парадигмы является обязательный учет временной динамики клональной архитектуры. Композиция и объем патогенных клонов демонстрируют временную нестабильность и подвержены модификации под влиянием селективного давления, включая цитотоксический эффект лечебных агентов.

Механизмы динамики клонов клеток рассматриваются преимущественно через призму *нейтрального дрейфа* (стохастическое замещение в отсутствие селективного давления, описанное для эпителия кишечника; Klein, Simons, 2011) или *позитивной селекции*, обеспечивающей пролиферативное преимущество мутантного клона в обновляющихся тканях (например, в гемопоэзе). При этом феномен соматического мозаицизма в постмитотических структурах, в частности, накопление мутаций в нейронах и кардиомиоцитах, часто интерпретируется лишь как пассивный процесс накопления *генетического шума*, сопровождающий старение (Lodato et al., 2018). Однако данные подходы не в полной мере объясняют потенциально неслучайный характер формирования мозаичного ландшафта в тканях с крайне низким пролиферативным потенциалом.

В настоящей работе предлагается концептуальная модель альтернативного механизма клональной селекции клеток в постмитотических тканях, определяемого как *пассивная клональная доминантность*, реализуемая посредством селекции на персистенцию. Под этим термином понимается увеличение относительной фракции клонов, обладающих не прямым пролиферативным преимуществом, а повышенной резистентностью к элиминации в условиях хронического стресса.

В пролиферирующих тканях (например, в гемопоэтической системе или эпителии) дарвиновский отбор благоприятствует клонам с мутациями, усиливающими пролиферацию и выживаемость («драйверные» мутации). Однако в функционально специализированных тканях с низким или отсутствующим регенераторным потенциалом, включая популяции кардиомиоцитов и нейронов, может реализовываться принципиально иной сценарий. В таких условиях преимущество получают не пролиферирующие клоны, а популяции «наименее уязвимых» клеток, характеризующихся повышенной резистентностью к элиминации в условиях хронического стресса, что приводит к изменению мозаичной архитектуры ткани на фоне элиминации клеток со стандартным порогом апоптоза.

Подобную селекцию клеток потенциально могут обеспечивать мутации, которые в специфическом микроокружении постмитотических тканей не дают прямого пролиферативного преимущества, но способствуют их выживанию, в частности, инактивация генов, контролирующих апоптоз, интегрированную стрессовую реакцию (integrated stress response, ISR) или метаболический гомеостаз. Увеличение представленности мутантного клона клеток в рамках данной модели реализуется не посредством митотиче-

ской активности, а за счет их длительной персистенции на фоне ускоренного апоптоза соседних клеток дикого типа, обладающих меньшей стрессоустойчивостью.

Логическим следствием является постепенное накопление функционально неполноценных, но резистентных к элиминации клеточных клонов, представляющее собой специфическую форму соматической эволюции, направляемой селективным давлением микросреды. Этот гипотетический процесс, при котором ткань обогащается клонами с сохраненной жизнеспособностью, но нарушенной функцией, может вносить вклад в возраст-зависимую дисфункцию ткани и клиническую манифестацию МФЗ наряду с другими известными механизмами, что требует экспериментальной верификации с применением продолжительных исследований и методов отслеживания клональной динамики *in vivo*.

Ключевым инструментом такой верификации может стать динамическое отслеживание клеточных линий (dynamic lineage tracing) – подход, который уже трансформировал понимание клональной архитектуры в гемопоэзе и может быть адаптирован для изучения постмитотических тканей. Базируясь на системах сайт-специфической рекомбинации (Cre-lox) с использованием полихроматических репортерных конструкций (например, системы Confetti или Rainbow) и методов высокопроизводительного секвенирования отдельных клеток (scRNA-seq), данный подход позволил впервые осуществить прямое наблюдение кинетики клональной экспансии в архитектуре ткани (McKenna, Gagnon, 2019).

Применительно к феномену CHIP, понимание которого было первоначально сформировано в ходе масштабных популяционных исследований методом секвенирования нового поколения, технологии отслеживания клеточных линий позволили перейти от констатации статического факта наличия мутантного клона к анализу его динамической истории (Haghverdi, Ludwig, 2023; Jindal et al., 2024). В частности, стало возможным определить иерархическую принадлежность клона, идентифицируя конкретную гемопоэтическую стволовую или прогениторную клетку, инициировавшую экспансию с мутациями в генах *DNMT3A*, *TET2* или *ASXL1*, и реконструировать полное филогенетическое дерево клона в нише костного мозга.

Наряду с этим данные методы позволили фиксировать конкурентную динамику клеток в реальном времени, к примеру пронаблюдать, как клон с драйверной мутацией (в частности, *JAK2* p.Val617Phe) осуществляет вытеснение клеток дикого типа в процессе старения или под воздействием провоспалительных стимулов (Haghverdi, Ludwig, 2023; Jindal et al., 2024). Наконец, на уровне отдельной клетки удалось соотнести факт принадлежности к мутантному клону с его функциональным статусом, транскриптомным профилем и эпигеномом, что позволило выявить детерминанты, обуславливающие инертность одних клонов и выраженный провоспалительный потенциал других (Xie, Zeidan, 2023; Jindal et al., 2024).

Применение подобных комплексных подходов к изучению биологии соматического мозаицизма имеет высокий потенциал для трансформации понимания молекулярных

событий, посредством которых соматические мутации перепрограммируют функции гемопоэтических и иных соматических клеток, индуцируя системное воспаление и повышая риск МФЗ (Jindal et al., 2024). Детализация механизмов клональной селекции, включая предложенную модель *пассивной клональной доминантности*, открывает перспективы для разработки таргетных вмешательств, направленных на модуляцию клональной архитектуры тканей, что, в свою очередь, может способствовать предотвращению широкого спектра возраст-ассоциированных патологий.

Список литературы / References

- Пузырев В.П., Назаренко М.С., Лебедев И.Н., Марков А.В., Слепцов А.А., Кашеварова А.А., Толмачева Е.Н., Фролов А.В., Попов А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Феномен парадоминантного наследования при атеросклерозе. *Медицинская генетика*. 2014;13(10):10-17 [Puzyrev V.P., Nazarenko M.S., Lebedev I.N., Markov A.V., Sleptsov A.A., Kashevarova A.A., Tolmacheva E.N., Frolov A.V., Popov V.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Phenomenon of parадомinant inheritance in atherosclerosis. *Medical Genetics*. 2014; 13(10):10-17 (in Russian)]
- Acuna-Hidalgo R., Sengul H., Steehouwer M., van de Vorst M., Vermeulen S.H., Kiemeneij L.A.L.M., Veltman J.A., Gilissen C., Hoi-schen A. Ultra-sensitive sequencing identifies high prevalence of clonal hematopoiesis-associated mutations throughout adult life. *Am J Hum Genet*. 2017;101(1):50-64. doi 10.1016/j.ajhg.2017.05.013
- Bick A.G., Weinstock J.S., Nandakumar S.K., Fulco C.P., Bao E.L., Zekavat S.M., Szeto M.D., ... Natarajan P. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. *Nature*. 2020;586(7831): 763-768. doi 10.1038/s41586-020-2819-2
- Bondar T., Medzhitov R. p53-mediated hematopoietic stem and progenitor cell competition. *Cell Stem Cell*. 2010;6(4):309-322. doi 10.1016/j.stem.2010.03.002
- Brunner S.F., Roberts N.D., Wylie L.A., Moore L., Aitken S.J., Davies S.E., Sanders M.A., ... Abascal F., Stratton M.R., Martincorena I., Hoare M., Campbell P.J. Somatic mutations and clonal dynamics in healthy and cirrhotic human liver. *Nature*. 2019;574(7779): 538-542. doi 10.1038/s41586-019-1670-9
- Challen G.A., Sun D., Jeong M., Luo M., Jelinek J., Berg J.S., Bock C., ... Meissner A., Issa J.P., Godley L.A., Li W., Goodell M.A. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. *Nat Genet*. 2011;44(1):23-31. doi 10.1038/ng.1009
- Choudhury S., Huang A.Y., Kim J., Zhou Z., Morillo K., Maury E.A., Tsai J.W., ... Araten S., Hilal N., Lee E.A., Chen M.H., Walsh C.A. Somatic mutations in single human cardiomyocytes reveal age-associated DNA damage and widespread oxidative genotoxicity. *Nat Aging*. 2022;2(8):714-725. doi 10.1038/s43587-022-00261-5
- Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E., Lindberg J., Rose S.A., Bakhoum S.F., Chambert K., ... Sullivan P.F., Sklar P., Grönberg H., Hultman C.M., McCarroll S.A. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2477-2487. doi 10.1056/NEJMoa1409405
- Haghverdi L., Ludwig L.S. Single-cell multi-omics and lineage tracing to dissect cell fate decision-making. *Stem Cell Rep*. 2023;18(1): 13-25. doi 10.1016/j.stemcr.2022.12.003
- Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol*. 1993;129(11):1460-1470
- Harris K. An uneasy truce between population health and the gene pools within our bodies. *Nat Rev Genet*. 2025;26(7):441. doi 10.1038/s41576-025-00851-0
- Hsu J.I., Dayaram T., Tovy A., De Braekeleer E., Jeong M., Wang F., Zhang J., ... Vassiliou G., Futreal P.A., Donehower L.A., Takahashi K., Goodell M.A. PPMID mutations drive clonal hematopoiesis in response to cytotoxic chemotherapy. *Cell Stem Cell*. 2018; 23(5):700-713.e6. doi 10.1016/j.stem.2018.10.004
- Inoue D., Matsumoto M., Nagase R., Saika M., Fujino T., Nakayama K.I., Kitamura T. Truncation mutants of ASXL1 observed in myeloid malignancies are expressed at detectable protein levels. *Exp Hematol*. 2016;44(3):172-176.e1. doi 10.1016/j.exphem.2015. 11.011
- Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., Manning A., Grauman P.V., Mar B.G., Lindsley R.C., ... Koistinen H.A., Ladenvall C., Getz G., Correa A., Ebert B.L. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488-2498. doi 10.1056/NEJMoa1408617
- Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., Gibson C.J., Bick A.G., Shvartz E., McConkey M., ... Melander O., Sukhova G.K., Neuberg D., Libby P., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(2):111-121. doi 10.1056/NEJMoa1701719
- Jindal K., Adil M.T., Yamaguchi N., Yang X., Wang H.C., Kamimoto K., Rivera-Gonzalez G.C., Morris S.A. Single-cell lineage capture across genomic modalities with CellTag-multi reveals fate-specific gene regulatory changes. *Nat Biotechnol*. 2024;42(6):946-959. doi 10.1038/s41587-023-01931-4
- Khoury J.D., Solary E., Abla O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F., Bejar R., ... Wang W., Wood B., Xiao W., Yeung C., Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi 10.1038/s41375-022- 01613-1
- Kilpivaara O., Mukherjee S., Schram A.M., Wadleigh M., Mullally A., Ebert B.L., Bass A., ... Offit K., Stone R.M., Gilliland D.G., Klein R.J., Levine R.L. A germline JAK2 SNP is associated with predisposition to the development of JAK2^{V617F}-positive myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet*. 2009;41(4):455-459. doi 10.1038/ng.342
- Klein A.M., Simons B.D. Universal patterns of stem cell fate in cycling adult tissues. *Development*. 2011;138(15):3103-3111. doi 10.1242/dev.06103
- Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S., Teo S.S., Tiedt R., Passweg J.R., Tichelli A., Cazzola M., Skoda R.C. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779-1790. doi 10.1056/NEJMoa051113
- 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
- Ljungström V., Mattsson J., Halvardson J., Pandzic T., Davies H., Rychlicka-Buniowska E., Danielsson M., Lacaze P., Cavalier L., Dumanski J.P., Baliakas P., Forsberg L.A. Loss of Y and clonal hematopoiesis in blood-two sides of the same coin? *Leukemia*. 2022; 36(3):889-891. doi 10.1038/s41375-021-01456-2
- Lodato M.A., Rodin R.E., Bohrsen C.L., Coulter M.E., Barton A.R., Kwon M., Sherman M.A., ... Hatem N.E., Ryu S.C., Woodworth M.B., Park P.J., Walsh C.A. Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons. *Science*. 2018;359(6375):555-559. doi 10.1126/science.aao4426
- Mack T.M., Raddatz M.A., Pershad Y., Nachun D.C., Taylor K.D., Guo X., Shuldiner A.R., ... Smith A.V., Reiner A.P., Jaiswal S., Weinstock J.S., Bick A.G. Epigenetic and proteomic signatures associate with clonal hematopoiesis expansion rate. *Nat Aging*. 2024; 4(8):1043-1052. doi 10.1038/s43587-024-00647-7
- McKenna A., Gagnon J.A. Recording development with single cell dynamic lineage tracing. *Development*. 2019;146(12):dev169730. doi 10.1242/dev.169730
- Moran-Crusio K., Reavie L., Shih A., Abdel-Wahab O., Ndiaye-Lobry D., Lobry C., Figueroa M.E., ... Nimer S.D., Melnick A., Godley L.A., Aifantis I., Levine R.L. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. *Cancer Cell*. 2011;20(1):11-24. doi 10.1016/j.ccr.2011.06.001

- Nachun D., Lu A.T., Bick A.G., Natarajan P., Weinstock J., Szeto M.D., Kathiresan S., ... Whitsel E.A., Wilson J.G., Horvath S., Jaiswal S.; NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium. Clonal hematopoiesis associated with epigenetic aging and clinical outcomes. *Aging Cell*. 2021;20(6):e13366. doi 10.1111/accel.13366
- Nagase R., Inoue D., Pastore A., Fujino T., Hou H.A., Yamasaki N., Goyama S., ... Takeda R., Tien H.F., Honda H., Abdel-Wahab O., Kitamura T. Expression of mutant Asxl1 perturbs hematopoiesis and promotes susceptibility to leukemic transformation. *J Exp Med*. 2018;215(6):1729-1747. doi 10.1084/jem.20171151
- Sano S., Horitani K., Ogawa H., Halvardson J., Chavkin N.W., Wang Y., Sano M., ... Arai Y., Mychaleckyj J.C., Hirschi K.K., Forsberg L.A., Walsh K. Hematopoietic loss of Y chromosome leads to cardiac fibrosis and heart failure mortality. *Science*. 2022;377(6603):292-297. doi 10.1126/science.abn3100
- Schuermans 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
- Shao D.D., Kriz A.J., Snellings D.A., Zhou Z., Zhao Y., Enyenihi L., Walsh C. Advances in single-cell DNA sequencing enable insights into human somatic mosaicism. *Nat Rev Genet*. 2025;26(11):761-774. doi 10.1038/s41576-025-00832-3
- Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S., Lindsley R.C., Sekeres M.A., Hasserjian R.P., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9-16. doi 10.1182/blood-2015-03-631747
- Walsh K., Raghavachari N., Kerr C., Bick A.G., Cummings S.R., Druley T., Dunbar C.E., ... Natarajan P., Shindyapina A.V., Shuldiner A.R., Van Den Akker E.B., Vijg J. 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 10.3389/fragi.2022.841796
- Xie Z., Zeidan A.M. CHIPing away the progression potential of CHIP: a new reality in the making. *Blood Rev*. 2023;58:101001. doi 10.1016/j.blre.2022.101001
- Yamamoto K., Goyama S., Asada S., Fujino T., Yonezawa T., Sato N., Takeda R., ... Nakagawa S., Hirose T., Ogawa S., Akimitsu N., Kitamura T. A histone modifier, ASXL1, interacts with NONO and is involved in paraspeckle formation in hematopoietic cells. *Cell Rep*. 2021;36(8):109576. doi 10.1016/j.celrep.2021.109576
- Yang H., Kurtenbach S., Guo Y., Lohse I., Durante M.A., Li J., Li Z., ... Nimer S.D., Harbour J.W., Wahlestedt C., Xu M., Yang F.C. Gain of function of ASXL1 truncating protein in the pathogenesis of myeloid malignancies. *Blood*. 2018;131(3):328-341. doi 10.1182/blood-2017-06-789669

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 26.02.2025. После доработки 16.03.2026. Принята к публикации 16.03.2026.