

DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-45-49

УДК: 616-092.18

РОЛЬ КЛОНАЛЬНОГО ГЕМОПОЭЗА В РАЗРАБОТКЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПРОГРАММ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

^{1,2}Демидов О.Н., ^{3,4}Шакула А.В., ⁴Гулеватый Г.В., ⁴Соболев А.В.

¹Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия

⁴Санаторно-курортный комплекс «Подмосковье» Минобороны России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последнее время, в связи со значительным усовершенствованием и удешевлением технологии полногеномного секвенирования нового поколения, стало возможным выявлять приобретенные мутации в отдельных клетках гемопоэтической системы. Это привело к обнаружению клонов гемопоэтических клеток с приобретенными мутациями в определенных генах у лиц среднего и пожилого возраста и дало возможность охарактеризовать новое предпатологическое состояние – клональный гемопоэз. Под клональным гемопоэзом понимают появление и клональную экспансию клеток гемопоэтической системы с генетическими изменениями, дающими этим клеткам определенные преимущества в пролиферации и/или устойчивость к неблагоприятным факторам по сравнению с остальными гемопоэтическими клетками. Данный феномен обнаруживается в основном у индивидуумов после 55 лет и практически не встречается у лиц молодого возраста. В указанном возрасте у большинства индивидуумов присутствуют признаки патологии сердечно-сосудистой системы той или иной степени выраженности. В предлагаемом вашему вниманию обзоре рассматриваются некоторые аспекты возможного влияния клонального гемопоэза на заболевания сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: гемопоэтическая система, клональный гемопоэз, патология сердечно-сосудистой системы, диагностика, лечение и реабилитация.

Для цитирования: Демидов О.Н., Шакула А.В., Гулеватый Г.В., Соболев А.В. Роль клонального гемопоэза в разработке индивидуальных программ ранней диагностики, лечения и реабилитации больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Вестник восстановительной медицины. 2020; 97 (3): 45-49. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-45-49>

ROLE OF CLONAL HEMOPOEISIS IN DEVELOPMENT OF INDIVIDUAL APPROACHES FOR EARLY DIAGNOSTICS, TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH CARDIO-VASCULAR DISEASES

^{1,2}Demidov O.N., ^{3,4}Shakula A.V., ⁴Gulevatiy G.V., ⁴Sobolev A.V.

¹Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russian Federation

²National medical research center oncology. N.N. Petrov, Saint-Petersburg, Russian Federation

³National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

⁴The Moscow City Resort Complex, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Recently, due to significant improvement and cheapening of the new generation of full genome sequencing technology, it has become possible to identify acquired mutations in individual cells of the hematopoietic system. This has led to the detection of clones of hematopoietic cells with acquired mutations in certain genes in middle-aged and elderly people and made it possible to characterize a new prepathological state – clonal hemopoiesis. Clonal hemopoiesis is defined as the appearance and clonal expansion of cells of the hemopoietic system with genetic changes that give these cells certain advantages in proliferation and/or resistance to adverse factors in comparison with other hemopoietic cells. This phenomenon is found mainly in individuals after 55 years of age and is practically not found in individuals of young age. At this age, most individuals show signs of cardiovascular pathology of some degree of severity. This review discusses some aspects of the possible impact of clonal hemopoiesis on cardiovascular diseases.

Keywords: hemopoietic system, clonal hemopoiesis, cardiovascular pathology, diagnosis, treatment and rehabilitation.

For citation: Demidov O.N., Shakula A.V., Gulevatiy G.V., Sobolev A.V. Role of clonal hemopoiesis in development of individual approaches for early diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with cardio-vascular diseases. Bulletin of rehabilitation medicine. 2020; 97 (3): 45-49. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-45-49>

Введение

Развитие системы реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в лечебных учреждениях Российской Федерации занимает одно из важных мест в современной реформе здравоохранения и позволяет существенно повысить эффективность внедрения современных диагностических и реабилитационных технологий [1, 2, 3]. Одним из перспективных методов ранней диагностики рисков возникновения сердечно-сосудистых заболеваний является поиск часто встречаемых генов с мутациями при клональном гемопоэзе. Секвенирование нового поколения стало широко внедряться в клиническую практику, начиная с первых лет XXI века. В отличие от классического метода секвенирования нуклеиновых кислот по Сангеру, секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS) позволило выявлять мутации, даже если они присутствуют лишь в незначительном количестве клеток изучаемого образца ткани [4, 5]. Так, если для обнаружения мутации классическим секвенированием по Сангеру около 20% клеток в образце ткани должны нести данную мутацию в своем геноме, то секвенирование нового поколения позволяет определить мутацию, когда мутированная аллель встречается у 1% клеток и менее. Преимущества секвенирования нового поколения значительно расширили наши знания о спектре мутаций, встречающихся в опухолях, и подтвердило теорию гетерогенности опухолевой ткани, когда в одной и той же опухоли выявляются опухолевые клетки, несущие различный спектр мутаций [6]. Кровь является наиболее доступным и наиболее часто исследуемым образцом для лабораторного анализа. Неудивительно, что вслед за полногеномным анализом опухолевой ткани, с начала 2000-х годов накопился большой объем данных по анализу клеток крови методом секвенирования нового поколения.

Биоинформатический анализ данных результатов показал, что в клетках крови как здоровых людей, так и пациентов с различными заболеваниями, присутствуют клоны клеток, несущих ту или иную мутацию. Наличие подобных клонов с мутациями строго коррелировало с возрастом обследуемого. В возрастной группе от 20 до 45 лет практически не удается обнаружить изменений в геноме клеток крови, в то время как у лиц старше 55 лет клональный гемопоэз выявляется в 10% и более.

Под клональным гемопоэзом понимают стабильное обнаружение в не менее 2% клеток крови, генетически модифицированной аллели того или иного гена/генов, что может приводить к изменениям функций гена и его продуктов, но не сказывается значительно на морфологии клеток. При этом наличие подобных клонов клеток крови само по себе не вызывает немедленно выраженного патологического состояния и появления клонов клеток с мутацией без нарушения клеточной морфологии и без патологических изменений. Со временем клоны клеток с мутациями могут послужить резервуаром для возникновения новых дополнительных мутаций и постепенного возникновения онкологического заболевания. Также следует отметить, что мутации в определенных генах могут менять функции клеток крови, что в свою очередь

может оказывать влияние на протекание сопутствующих, в том числе сердечно-сосудистых, заболеваний.

Спектр генов с мутациями при клональном гемопоэзе

Современные методы секвенирования позволили выявлять мутации в одном или одновременно в нескольких генах, присутствующие даже в небольшом числе клеток анализируемого образца, на больших популяциях людей. Так, в исследовании Джулио Дженовезе с соавторами (2014) были проанализированы результаты полногеномного секвенирования образцов клеток периферической крови более чем 12 тысяч лиц, не отобранных специально по причине наличия онкологического заболевания или гематологических аномалий. Как и ожидалось, признаки клонального гемопоэза были обнаружены у 10% лиц старше 65 лет и только у 1% лиц моложе 50 лет [7]. Список наиболее часто встречаемых генов с мутациями при клональном гемопоэзе приведен в таблице 1.

Таблица 1. Перечень наиболее часто мутированных генов при клональном гемопоэзе

Table 1. The list of the most frequently mutated genes in clonal hematopoiesis

№	Название гена Gene name	Функция продукта гена Gene function
1.	DNMT3A	ДНК (цитозин-5)-метилтрансфераза 3A DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3 alpha
2.	ASXL1	Белок эпигенетической регуляции экспрессии генов группы поликомбов Polycomb protein, epigenetic regulator of gene expression
3.	TET2	Метил-цитозин диоксигеназа 2 Methylcytosine dioxygenase 2
4.	JAK2	Янус киназа 2 Janus kinase 2
5.	PPM1D	Mg ²⁺ /Mn ²⁺ -зависимая белковая фосфатаза 1D Mg ²⁺ /Mn ²⁺ -dependent protein phosphatase 1D
6.	SF3B1	Сплайсинг фактор 3B субъединица 1 Splicing factor 3b subunit 1
7.	SRSF2	Серин-аргининовый сплайсинг фактор 2 Serine-arginine rich splicing factor 2
8.	TP53	Транскрипционный фактор p53 Transcriptional factor p53
9.	CBL	E3-убиквитин лигаза E3-ubiquitin ligase
10.	MYD88	Адаптерный белок толл-подобных рецепторов Adaptor protein of the Toll-like receptor

При проведении подобного исследования на образцах клеток периферической крови фокусной группы онкологических больных без наличия признаков онкогематологической патологии частота встречаемости генов с мута-

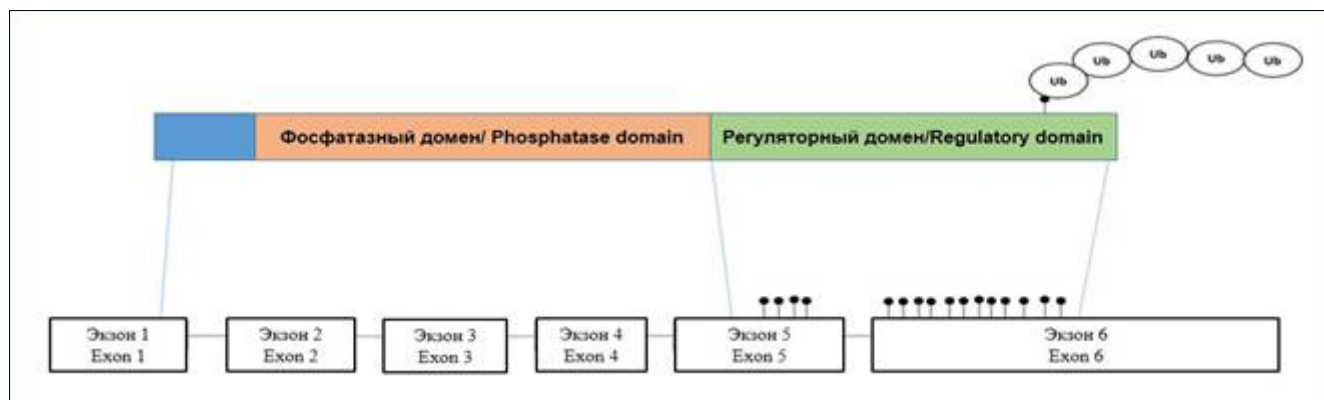


Рис. 1. Структура гена и белка PPM1D с указанием положения мутаций, ассоциированных с клональным гемопоэзом
Fig. 1. The structure of PPM1D gene and protein with indication of position of Clonal Hematopoiesis – associated mutations

циями менялась, и на лидирующие позиции выходили гены, вовлеченные в клеточный ответ на повреждение ДНК, такие как PPM1D, TP53, ATM [8]. Как следует из таблицы 1, на первом месте по частоте встречаемости в большинстве работ по клональному гемопоэзу находится ген деметилазы DNMT3A. Второе место обычно делят гены TET2 и ASXL1. Третье-четвертое место в ряде работ отводится гену серин-треониновой фосфатазы PPM1D. Мутации в гене PPM1D чаще всего обнаруживают, если в анамнезе обследуемого упоминается история применения химиотерапевтических препаратов.

Влияние клонального гемопоэза на заболевания сердечно-сосудистой системы

Присутствие описанных выше мутаций в клетках крови может оказывать значительное влияние на сердечно-сосудистую систему и изменять протекание заболеваний. Клональный гемопоэз приводит не только к онкологическим заболеваниям, но также к болезням сердечно-сосудистой и аутоиммунной систем, сокращает продолжительность жизни [9]. Количество нарушений в геноме клеток крови увеличивается с возрастом [10, 11]. Сравнение стволовых клеток крови старых и молодых мышей показало, что у старых особей в костном мозге наблюдается большее количество клонов – это указывает на повышенную скорость мутирования [12].

Уровень клонального гемопоэза коррелирует с повышенной смертностью [13]. Это говорит о том, что клональный гемопоэз влияет на все системы организма. Действительно, была показана связь клонального гемопоэза с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, атеросклероза. Риск коронарной болезни сердца и инфаркта миокарда увеличивался в 4 раза, по сравнению с пациентами без значительного клонального гемопоэза [14]. Важно подчеркнуть, что к развитию сердечно-сосудистых заболеваний приводили мутации, вызывающие рак крови – DNMT3A, JAK2, ASXL1 и TET2. У больных-носителей этих мутаций сосуды были более кальцинированы, что является признаком развивающегося атеросклероза. Вероятно, это происходило из-за нарушений функций макрофагов, которые при наличии мутации TET2, экспрессируют повышенный уровень цитокинов, например, интерлейкина 1 β . В свою очередь, это приводит к воспалению и образованию склеротических бляшек. Показано, что в случае, если к мышиной модели атеросклероза (low-density lipoprotein receptor-deficient (Ldlr $^{-/-}$) пересаживали клетки костного мозга, мутантные по гену TET2, размер склеротических бляшек значительно увеличивался [15].

На протяжении долгого времени мы занимаемся изучением функций гена PPM1D. Нами была установлена роль данного гена в развитии воспалительных заболеваниях и в онкогенезе [16, 17, 18, 19]. Помимо важности PPM1D в онкологии, было установлено, что PPM1D играет важную роль в атеросклерозе, причем его роль реализуется посредством регуляции образования «пенных» клеток (foam cells) атеросклеротической бляшки [20]. В связи с частой встречаемостью мутаций PPM1D при клональном гемопоэзе [21, 22] и вовлеченностью гена в регуляцию иммунных функций [23], перспективным направлением исследований является изучение влияния подвергшихся изменениям клеток иммунной системы с измененными функциями на протекание болезней сердечно-сосудистой системы. На рис. 1 показана схема расположения мутаций в данном гене.

Как видно на рисунке, мутации, укорачивающие экспрессирующийся белок, располагаются в пятом и шестом экзонах, кодирующих регуляторный домен фосфатазы, что приводит к исчезновению сайтов полиубиквитирования (Ub), являющихся сигналом для протеасомной деградации белка. Таким образом, белок стабилизируется и присутствует в клетке в больших концентрациях, чем в норме.

Заключение

Таким образом, под клональным гемопоэзом понимают не предлейкозное состояние как, например, миелодисплазийный синдром, а состояние с неопределенным потенциалом (clonal hematopoiesis with indeterminate potential, CHIP), при котором появляются мутации в клетках, способные привести к развитию заболевания. Но это зависит от ряда факторов, в том числе и появления de novo сопутствующих генетических изменений, что в большинстве случаев не происходит, и клональный гемопоэз априори не завершается патологическим состоянием.

Следовательно, клональный гемопоэз – это потенциальное предпатологическое состояние, оказывающее эффект на сердечно-сосудистую систему. Присутствие CHIP в периферических клетках крови связано с повышенным риском возникновения атеросклероза, что необходимо учитывать при разработке индивидуального протокола диагностики, лечения и реабилитации кардиологических больных [24, 25].

Благодарности: Публикация подготовлена при содействии РНФ, грант № 19-75-20128

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии принципиального конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Иванова Г.Е. и др. Пилотный проект «Развитие системы реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в лечебных учреждениях Российской Федерации». Результаты трехлетнего наблюдения. Вестник восстановительной медицины. 2016; 4(74): 2-11.
2. Щегольков А.М., Овчинников Ю.В., Анучкин А.А. и др. Медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования с учетом их адаптационного потенциала. Вестник восстановительной медицины. 2018; 5(87): 8-15.
3. Князева Т.А., Никифорова Т.И., Еремускин М.А. и др. Повышение эффективности кардиореабилитации включением методов метаболической адаптации к ишемии миокарда. Вестник восстановительной медицины. 2019; 3(91): 34-39.
4. Arsenic R, Treue D, Lehmann A, Hummel M, Dietel M, Denkert C, Budczies J. Comparison of targeted next-generation sequencing and Sanger sequencing for the detection of PIK3CA mutations in breast cancer. *BMC Clin Pathol*. 2015; 15: 20-28. DOI: 10.1186/s12907-015-0020-6.
5. Бархатов И.М., Предеус А.В., Чухловин А.Б. Секвенирование нового поколения и области его применения в онкогематологии. *Онкогематология*. 2016; 11(4): 56-63. DOI:10.17650/1818-8346-2016-11-4-22-32.
6. Choi S, Chu J, Kim B, Ha SY, Kim ST, Lee J, Kang WK, Han H, Sohn I, Kim KM. Tumor Heterogeneity Index to Detect Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Amplification by Next-Generation Sequencing: A Direct Comparison Study with Immunohistochemistry. *J Mol Diagn*. 2019; 21(4): 612-622. DOI:10.1016/j.jmoldx.2019.02.007.
7. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014; 371(26): 2477-2487. DOI:10.1056/NEJMoa1409405.
8. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, Kishtagari A, Syed A, et al. Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes. *Cell Stem Cell*. 2017; 21(3): 374-382. DOI:10.1016/j.stem.2017.07.010.
9. Jan M, Ebert B, Jaiswal S. Clonal hematopoiesis. *Seminars in Hematology*. 2017; 54(1): 43-50. DOI:10.1053/j.seminhematol.2016.10.002.
10. Shlush LI. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood*. 2018; 131(5): 496-504. DOI: 0.1182/blood-2017-07-746453.
11. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, Frigge ML, Magnusson OT, et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood*. 2017; 130(6): 742-752. DOI:10.1182/blood-2017-02-769869.
12. Verovskaya E, Broekhuis MJ, Zwart E, Ritsema M, van Os R, de Haan G, Bystrykh LV. Heterogeneity of young and aged murine hematopoietic stem cells revealed by quantitative clonal analysis using cellular barcoding. *Blood*. 2013; 122(4): 523-532. DOI:10.1182/blood-2013-01-481135
13. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 371(26): 2488-2498. DOI:10.1056/NEJMoa1408617.
14. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(2): 111-121. DOI:10.1056/NEJMoa1701719.
15. Fuster JJ, MacLachlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostriker AC, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 2017; 355(6327): 842-847. DOI:10.1126/science.aag1381.
16. Grigorash BB, Uyanik B, Kochetkova EY, Goloudina AR, Demidov ON. Wip1 inhibition leads to severe pro-inflammatory phenotype in skin in response to chemical irritation. *J Dermatol Sci*. 2017; 87(1): 85-88. DOI:10.1016/j.jdermsci.2017.03.021.
17. Goloudina AR, Kochetkova EY, Pospelova TV, Demidov ON. Wip1 phosphatase: between p53 and MAPK kinases pathways. *Oncotarget*. 2016; 7(21): 31563-31571. DOI:10.18632/oncotarget.7325.
18. Demidov ON, Kek C, Shreeram S, Timofeev O, Fornace AJ, et al. The role of the MKK6/p38 MAPK pathway in Wip1-dependent regulation of ErbB2-driven mammary gland tumorigenesis. *Oncogene*. 2007; 26(17): 2502-2506. DOI:10.1038/sj.onc.1210032.
19. Demidov ON, Timofeev O, Lwin HN, Kek C, Appella E, et al. Wip1 phosphatase regulates p53-dependent apoptosis of stem cells and tumorigenesis in the mouse intestine. *Cell Stem Cell*. 2007; 1(2): 180-190. DOI:10.1016/j.stem.2007.05.020.
20. Le Guezennec X, Brichkina A, Huang YF, Kostromina E, Han W, Bulavin DV. Wip1-dependent regulation of autophagy, obesity, and atherosclerosis. *Cell Metab*. 2012; 16(1): 68-80. DOI:10.1016/j.cmet.2012.06.003.
21. Ruark E, Snape K, Humburg P, Loveday C, Bajrami I, et al. Mosaic PPM1D mutations are associated with predisposition to breast and ovarian cancer. *Nature*. 2013; 493(7432): 406-410. DOI:10.1038/nature11725.
22. Hsu Ji, Dayaram T, Tovy A, De Braekeleer E, Jeong M, et al. PPM1D Mutations Drive Clonal Hematopoiesis in Response to Cytotoxic Chemotherapy. *Cell Stem Cell*. 2018; 23(5): 700-713. DOI:10.1016/j.stem.2018.10.004.
23. Uyanik B, Grigorash BB, Goloudina AR, Demidov ON. DNA damage-induced phosphatase Wip1 in regulation of hematopoiesis, immune system and inflammation. *Cell Death Discov*. 2017; 3: 17018-17022. DOI:10.1038/cddiscovery.2017.18.
24. Жученко Н.А., Титель Ю.Б., Якоб О.В., Хаммад Е.В., Асанов А.Ю. Генетическое тестирование – основа предиктивно-персонализированной медицины. Вестник восстановительной медицины. 2013; 5(57): 57-66.
25. Труханов А.И., Скакун С.Г., Гречко А.В. Современная роль персонализированной цифровой медицины в развитии медицинской реабилитации. Вестник восстановительной медицины. 2018; 1(83): 2-13.

REFERENCES

1. Bubnova M.G., Aronov D.M., Ivanova G.E. Pilotnyj proekt «Razvitie sistemy reabilitacii bol'nyh serdechno-sosudistymi zabolevanijami v lecebnyh uchrezhdenijah Rossijskoj Federacii». Rezul'taty trekhletnego nablyudeniya [Pilot project «Development of the system of rehabilitation of patients with cardiovascular diseases in medical institutions of the Russian Federation» The results of a three-year observation]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2016; 4: 2-11 (In Russ.).
2. Shchegolkov A.M., Ovchinnikov Y.V., Anuchkin A.A. Medicinskaya reabilitacija bol'nyh ishemicheskoj bolezniyu serdca posle koronarnogo shuntirovaniya s uchetom ih adaptacionnogo potenciala [Medical rehabilitation of patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery, taking into account their adaptive potential]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2018; 5: 8-15 (In Russ.).
3. Knyazeva T.A., Nikiforova T.I., Eremushkin M.A. Medicinskaya reabilitacija bol'nyh ishemicheskoj bolezniyu serdca posle koronarnogo shuntirovaniya s uchetom ih adaptacionnogo potenciala [Improving the effectiveness of cardiorehabilitation by incorporating metabolic adaptation techniques to myocardial use]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2019; 3: 34-39 (In Russ.).
4. Arsenic R, Treue D, Lehmann A, Hummel M, Dietel M, Denkert C, Budczies J. Comparison of targeted next-generation sequencing and Sanger sequencing for the detection of PIK3CA mutations in breast cancer. *BMC Clinical Pathology*. 2015; 15: 20-28. DOI:10.1186/s12907-015-0020-6.
5. Barkhatov I.M., Predeus A.V., Chukhlovин A.B. Sekvenirovanie novogo pokoleniya i oblasti ego primeneniya v onkogematologii [Next-generation gene sequencing and its applications in oncohematology]. *Onkogematologiya*. 2016; 11(4): 56-63. (In Russ.) DOI:10.17650/1818-8346-2016-11-4-22-32
6. Choi S, Chu J, Kim B, Ha SY, Kim ST, Lee J, Kang WK, Han H, Sohn I, Kim KM. Tumor Heterogeneity Index to Detect Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Amplification by Next-Generation Sequencing: A Direct Comparison Study with Immunohistochemistry. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2019; 21(4): 612-622. DOI:10.1016/j.jmoldx.2019.02.007.
7. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 371(26): 2477-2487. DOI:10.1056/NEJMoa1409405.
8. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, Kishtagari A, Syed A, et al. Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes. *Cell Stem Cell*. 2017; 21(3): 374-382. DOI:10.1016/j.stem.2017.07.010.
9. Jan M, Ebert B, Jaiswal S. Clonal hematopoiesis. *Seminars in Hematology*. 2017; 54(1): 43-50. DOI:10.1053/j.seminhematol.2016.10.002.
10. Shlush LI. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood*. 2018; 131(5): 496-504. DOI: 0.1182/blood-2017-07-746453.
11. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, Frigge ML, Magnusson OT, et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood*. 2017; 130(6): 742-752. DOI:10.1182/blood-2017-02-769869.

12. Verovskaya E, Broekhuis MJ, Zwart E, Ritsema M, van Os R, de Haan G, Bystrykh LV. Heterogeneity of young and aged murine hematopoietic stem cells revealed by quantitative clonal analysis using cellular barcoding. *Blood*. 2013; 122(4): 523-532. DOI:10.1182/blood-2013-01-481135
13. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 371(26): 2488-2498. DOI:10.1056/NEJMoa1408617.
14. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 377(2): 111-121. DOI:10.1056/NEJMoa1701719.
15. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostriker AC, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 2017; 355(6327): 842-847. DOI:10.1126/science.aag1381.
16. Grigorash BB, Uyanik B, Kochetkova EY, Goloudina AR, Demidov ON. Wip1 inhibition leads to severe pro-inflammatory phenotype in skin in response to chemical irritation. *Journal of Dermatological Science*. 2017; 87(1): 85-88. DOI:10.1016/j.jdermsci.2017.03.021.
17. Goloudina AR, Kochetkova EY, Pospelova TV, Demidov ON. Wip1 phosphatase: between p53 and MAPK kinases pathways. *Oncotarget*. 2016; 7(21): 31563-31571. DOI:10.18632/oncotarget.7325.
18. Demidov ON, Kek C, Shreeram S, Timofeev O, Fornace AJ, et al. The role of the MKK6/p38 MAPK pathway in Wip1-dependent regulation of ErbB2-driven mammary gland tumorigenesis. *Oncogene*. 2007; 26(17): 2502-2506. DOI:10.1038/sj.onc.1210032.
19. Demidov ON, Timofeev O, Lwin HN, Kek C, Appella E, et al. Wip1 phosphatase regulates p53-dependent apoptosis of stem cells and tumorigenesis in the mouse intestine. *Cell Stem Cell*. 2007; 1(2): 180-190. DOI:10.1016/j.stem.2007.05.020.
20. Le Guezennec X, Brichkina A, Huang YF, Kostromina E, Han W, Bulavin DV. Wip1-dependent regulation of autophagy, obesity, and atherosclerosis. *Cell Metabolism*. 2012; 16(1): 68-80. DOI:10.1016/j.cmet.2012.06.003.
21. Ruark E, Snape K, Humburg P, Loveday C, Bajrami I, et al. Mosaic PPM1D mutations are associated with predisposition to breast and ovarian cancer. *Nature*. 2013; 493(7432): 406-410. DOI:10.1038/nature11725.
22. Hsu JI, Dayaram T, Tovy A, De Braekeleer E, Jeong M, et al. PPM1D Mutations Drive Clonal Hematopoiesis in Response to Cytotoxic Chemotherapy. *Cell Stem Cell*. 2018; 23(5): 700-713. DOI:10.1016/j.stem.2018.10.004.
23. Uyanik B, Grigorash BB, Goloudina AR, Demidov ON. DNA damage-induced phosphatase Wip1 in regulation of hematopoiesis, immune system and inflammation. *Cell Death Discovery*. 2017; 3: 17018-17022. DOI:10.1038/cddiscovery.2017.18.
24. Zhuchenko N.A., Tite' Ju.B., Jakob O.V., Hammad E.V., Asanov A.Ju. Geneticheskoe testirovanie – osnova prediktivno-personalizirovannoj mediciny [Genetic testing - the basis of the predictive personalized medicine]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2013; 5(57): 57-56 (In Russ.).
25. Trukhanov A.I., Skakun S.G., Grechko A.V. Sovremennaya rol' personificirovannoj cifrovoj mediciny v razvitii medicinskoj reabilitacii [The role of digital medicine in the development of personalized preventive rehabilitation]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2018; 1(83): 2-13 (In Russ.).

Контактная информация:

Демидов Олег Николаевич, старший научный сотрудник, доктор медицинских наук, e-mail: demidov.on@mail.ru, ORCID ID 0000-0003-4323-7174

Шакула Александр Васильевич, старший научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: shakula-av@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-5385-6991

Гулеватый Глеб Васильевич, начальник санатория «Марфинский», e-mail: skk_pm_7@mail.ru

Соболев Андрей Валентинович, начальник ФГБУ «СКК «Подмосковье», e-mail: skk_pm_39@mail.ru

Contact information:

Oleg N. Demidov, senior staff scientist, doctor of medical sciences, PhD, e-mail: demidov.on@mail.ru, ORCID ID 0000-0003-4323-7174

Alexander V. Shakula, senior researcher of Department of Physiotherapy and Reflexotherapy, doctor of medical sciences, PhD, professor, e-mail: shakula-av@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-5385-6991

Gleb V. Gulevatiy, head of Marfinsky Sanatorium, e-mail: skk_pm_7@mail.ru

Andrey V. Sobolev, head of "SKK Podmoskovye", e-mail: skk_pm_39@mail.ru

