

А.А. Жернякова¹, В.А. Юдина¹, О.Б. Крысюк^{1,2}

ЛЕЙКОПЕНИЯ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА У ЛИЦА, ИМЕВШЕГО ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНТАКТ С ИОНИЗИРУЮЩИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ, ВЗГЛЯД СКВОЗЬ ПРИЗМУ КЛОНАЛЬНОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Контактное лицо: Анастасия Андреевна Жернякова, e-mail: zhernyakova@niigt.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Феномен клонального кроветворения (КК) принято рассматривать в качестве состояния, которое предшествует развитию целого ряда заболеваний и патологических процессов, прежде всего, злокачественных заболеваний системы крови (ЗЗСК). Понятие КК включает ряд состояний, среди которых выделяют идиопатическую цитопению неустановленного значения, которую определяют при наличии стойкой цитопении более чем в одном ростке кроветворения при отсутствии критериев миелоидного новообразования и других заболеваний системы крови. Как известно, КК предшествует возникновению нестабильности генома и появление генетических дефектов на различных уровнях. Особенный интерес вызывает исследование факторов, которые могут способствовать трансформации КК в патологический процесс. Установлено, что малые дозы ионизирующего излучения (ИИ), при действии которых не будет клинических проявлений радиационного повреждения организма, способны индуцировать повреждения на генетическом и эпигенетическом уровнях. Существенно, что зависимость эффекта ИИ от дозы облучения носит немонотонный полимодальный характер. В последнее время появились данные о том, что действие малых доз ИИ может приводить к нестабильности генома, следовательно, влиять на формирование такого состояния, как КК.

Цель: Представить клинический случай для обсуждения оптимальной врачебной тактики курации пациента с лейкопенией неясного генеза и длительным контактом с ИИ в анамнезе.

Материал и методы: Пациент, 1952 года рождения, имевший в течение 40 лет контакт с ИИ, не превышавшем предельно-допустимую ежегодную дозу (20 мЗв в год), которому проводилось комплексное обследование и наблюдение в течение двух лет. Все диагностические и терапевтические мероприятия были выполнены согласно действующим национальным клиническим рекомендациям Российской Федерации, а также международным стандартам и протоколам.

Результаты: Представлена и обсуждена программа обследования и мониторинга различных показателей у пациента с лейкопенией неясного генеза и длительным контактом с ИИ в анамнезе, которая включала как рутинные исследования, так и высоко специфические гематологические и иные исследования с целью проведения комплексной оценки состояния пациента и рисков развития у него различных патологических состояний.

Заключение: Изучение влияния радиационно-индуцированной генетической нестабильности на формирование клональной экспансии является актуальным для мониторинга здоровья и превентивной диагностики онкогематологической, соматической патологии у лиц при длительном контакте с ИИ в малых дозах.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, профессиональное облучение, клональное кроветворение, лейкопения неясного генеза

Для цитирования: Жернякова А.А., Юдина В.А., Крысюк О.Б. Лейкопения неясного генеза у лица, имевшего длительный контакт с ионизирующим излучением, взгляд сквозь призму клонального кроветворения (клинический случай) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 6. С. 97–101. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-6-97-101

A. Zherniakova¹, V. Yudina¹, O. Krysiuk^{1,2}

Leukopenia of Undetermined Significance in a Person with Long-term Exposure to Ionizing Radiation: a Perspective on Clonal Hematopoiesis (Clinical Case)

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiolog, Saint Petersburg, Russia² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Contact person: A. Zherniakova, e-mail: zhernyakova@niigt.ru

ABSTRACT

Relevance: The phenomenon of clonal hematopoiesis (CH) is usually considered as a biological condition that precedes the development of a number of diseases and pathological processes, primarily haematological malignancies (HM). The concept of CH includes a number of conditions, among which is idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS), which is defined in the presence of persistent cytopenia in more than one hematopoietic germ and the absence of criteria for myeloid neoplasm and other HM. CH is preceded by the occurrence of genomic instability and the appearance of genetic defects at various levels. The study of factors that can contribute to the transformation of CH into a pathological process is the field of particular interest is. It has been established that low doses of ionizing radiation (IR) is capable of inducing damage at the genetic and epigenetic levels. The dependence of the IR effect on the radiation dose is non-monotonic and polymodal. Recently, data has emerged that the action of small doses of IR can lead to genomic instability, and therefore may cause CH.

Purpose: The aim of this study was to present a clinical case for further discussion of the optimal medical tactics for treatment of a patient with leukopenia of undetermined significance and a history of prolonged contact with IR.

Material and methods: A patient, who had almost 40 years of contact with IR that did not exceed the maximum permissible annual dose (20 mSv per year), underwent a comprehensive examination and observation for two years. All diagnostic and therapeutic measures were performed according to the current National Clinical Guidelines of the Russian Federation, as well as International Standards and Protocols. **Results:** The program of examination and monitoring of various parameters in a patient with leukopenia of undetermined significance and a long-term contact with IR is presented and discussed. It included both routine examinations and highly specific hematological and other studies in order to conduct a comprehensive assessment of the patient's condition and the risks of various pathological conditions. **Conclusion:** The study of the effect of radiation-induced genetic instability on the clonal expansion is relevant for health monitoring and preventive diagnostics of HM and somatic pathology in individuals with long-term contact with IR in small doses.

Keywords: *ionising radiation, professional exposure, clonal hematopoiesis, leukopenia of undetermined significance*

For citation: Zherniakova A, Yudina V, Krysiuk O. Leukopenia of Undetermined Significance in a Person with Long-term Exposure to Ionizing Radiation: a Perspective on Clonal Hematopoiesis (Clinical Case). *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2025;70(6):97–101. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-6-97-101

Введение

В течение последнего десятилетия исследователи активно изучают феномен клонального кроветворения (КК), рассматривая его как биологическое состояние, которое не является заболеванием само по себе, но предрасполагает к развитию целого ряда патологических процессов, таких как: злокачественные заболевания системы крови (ЗЗСК), солидные опухоли, сердечно-сосудистая патология и аутоиммунные заболевания [1–3]. Рост интереса к данной проблеме совпал с широким внедрением в практику технологии секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS). В 2014 г. тремя независимыми исследовательскими группами были опубликованы результаты фундаментальных работ [4–6], которые вызвали многократный рост актуальности данной проблемы среди исследователей и клиницистов различных специальностей.

В настоящее время не подвергается сомнению тот факт, что с возрастом в физиологическом состоянии человека происходят количественные и качественные изменения кроветворения, снижение его пролиферативной активности, происходит накопление генетических «поломок», изменения экспрессии генов-регуляторов транскрипции, накопление количества соматических мутаций [7], выраженное укорочение теломерных участков хромосом [8] и иные нарушения. Вместе с тем, не только возрастные изменения, но и различные внешние факторы, оказывающие влияние на сравнительно более молодых людей, могут способствовать развитию процессов КК. Изучение факторов, способствующих возникновению КК, и процессов, лежащих в основе его развития, продолжено.

Под КК принято понимать ряд состояний, перечисленных ниже.

1. Клональное кроветворение неопределенного потенциала (ККНП) (clonal hematopoiesis of indeterminate potential); термин был введен в употребление в 2015 г. ККНП определяют как состояние, для которого характерно отсутствие морфологических признаков гематологического новообразования или другого известного клонального состояния, наличие соматической мутации (≥ 1) с VAF $\geq 2\%$ ($\geq 4\%$ для мутаций генов, сцепленных с X-хромосомой, у мужчин), связанной с онкогематологическим заболеванием [3, 9].
2. Ассоциированное с возрастом клональное кроветворение (age-related clonal hematopoiesis), которое определяют у пожилых пациентов при наличии соматической мутации в генах вне зависимости от ее клинического значения и уровня аллельной нагрузки, а также при отсутствии изменений в гемограмме и критериев ЗЗСК [9, 10].
3. Клональное кроветворение онкогенного потенциала (ККОП) (clonal hematopoiesis of oncogenic potential). Данный термин был введен для обозначения состоя-

ния носительства мутаций, которые могут выступать в качестве непосредственного драйвера развития ЗЗСК [11]. Выделение данной категории и подход к разделению генов по их онкогенному потенциалу в развитии ЗЗСК носит достаточно условный характер, является дискуссионным и требует дальнейшего исследования.

4. Клональная цитопения неустановленного значения (clonal cytopenia of undetermined significance) – состояние, определяемое как ККНП, для которого характерно наличие стойкой (длительностью не менее чем 4 мес) цитопении не менее чем в одном ростке кроветворения при отсутствии диагностических критериев ЗЗСК, определенных критериями Всемирной организации здравоохранения [11–14].

Также при наличии стойкой цитопении более чем в одном ростке кроветворения и отсутствии критериев миелоидного новообразования и других заболеваний системы крови предложено использовать термин «идиопатическая цитопения неустановленного значения» (idiopathic cytopenia of undetermined significance) [15].

Хорошо изучены и описаны как ближайшие, так и отсроченные последствия воздействия на организм человека ИИ в больших дозах, например, при техногенных катастрофах. Эти последствия характеризуются критическими изменениями, приводящими к дефектам функционирования органов и систем. Вместе с тем, установлено, что также и малые дозы ИИ, при воздействии которых отсутствуют клинические проявления радиационного повреждения организма, также способны индуцировать повреждения на генетическом и эпигенетическом уровнях. В последнее время появились данные о том, что действие малых доз ИИ может приводить к нестабильности генома, модифицируя клеточные и тканевые процессы, что в итоге может способствовать изменению чувствительности организма к действию дополнительных и, в том числе, нерадиационных факторов [16–18].

Цель данной работы – представить клинический случай для обсуждения оптимальной врачебной тактики курации пациента с лейкопенией неясного генеза и длительным контактом с ИИ в анамнезе.

Материал и методы

Пациент, 1952 года рождения, имевший в течение 40 лет контакт с ИИ, не превышавшем предельно-допустимую ежегодную дозу (20 мЗв в год), которому проводилось комплексное обследование и наблюдение в течение трех лет. Все диагностические и терапевтические мероприятия были выполнены согласно действующим национальным клиническим рекомендациям Российской Федерации, а также международным стандартам и протоколам.

Результаты

Впервые изолированное снижение лейкоцитов до $3,8 \times 10^9/\text{л}$ без изменений в лейкоцитарной формуле и иных параметрах клинического анализа крови было выявлено в декабре 2021 г. при прохождении плановой диспансеризации в медицинском учреждении по месту проживания. Данных в пользу наличия заболеваний системы крови, сердечно-сосудистой патологии, тромбозов различной локализации, острого нарушения мозгового кровообращения или острого инфаркта миокарда у родственников не получено, наследственность не отягощена. Пациент был направлен к гематологу на амбулаторный прием с целью выявления возможной патологии системы крови. По результатам проведенного обследования данных в пользу активного воспалительного, инфекционного или аутоиммунного процесса не было получено. Показатели уровня ферритина, V_{12} и фолиевой кислоты были в пределах нормальных значений. Из сопутствующей патологии у пациента были установлены следующие состояния и заболевания: гемитериодэктомия в 1998 г. по поводу наличия кисты правой доли щитовидной железы, эутиреоз без медикаментозной коррекции; состояние после радиочастотной абляции от 2010 г., гипертрофия левого желудочка, фиброкальциноз стенок восходящей дуги аорты, уплотнение створок аортального, митрального и трикуспидального клапанов, аортальная регургитация 1–2 ст., митральная регургитация 2 ст., диастолическая дисфункция левого желудочка по 1 типу; мочекаменная болезнь в анамнезе без обострений, кисты обеих почек; доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Лекарственных препаратов, прием которых мог подействовать на показатели крови не выявлено. Из анамнеза жизни и исследования медицинской документации пациента данные в пользу лейкопении и/или наличия иных изменений в клиническом анализе крови в течение жизни ранее не были выявлены. Ввиду отсутствия убедительных данных в пользу заболеваний системы крови пациенту было рекомендовано выполнить повторно клинический анализ крови и обратиться по результатам к гематологу через 4 мес.

При повторном обращении к гематологу через 4 мес было отмечено нарастание лейкопении (до $3,3 \times 10^9/\text{л}$), при сохранении других параметров клинического анализа крови в пределах нормальных значений. По заключениям эндокринолога, кардиолога и уролога данных в пользу отрицательной динамики имеющейся патологии не было зафиксировано. Генез лейкопении оставался сомнительным, в связи с чем пациент был повторно направлен на консультации к инфекционисту и ревматологу. Было выявлено наличие АТ (IgG) к вирусу Эпштейн–Барра в незначительном титре. По заключению инфекциониста данных в пользу вирусной реактивации не получено, иной инфекционной патологии не выявлено. По заключению ревматолога данных в пользу системной патологии соединительной ткани не получено. Рекомендовано продолжить наблюдение у гематолога в динамике.

При плановой консультации гематолога еще через 6 мес (12 мес от первичной верификации изолированной лейкопении) констатировано прогрессирование лейкопении уже до $2,3 \times 10^9/\text{л}$, впервые выявлена нейтропения. В связи с отрицательной динамикой в клиническом анализе крови, с целью исключения заболеваний системы крови, выполнена трепанобиопсия с аспирационной биопсией костного мозга. По данным миелограммы костный мозг нормоклеточный, незначительное увеличение числа бластов до 3,2 %, все ростки кроветворения представлены, без патологии по росткам, явлений дисплазии

в клеточных рядах не выявлено, незначительный моноцитоз, умеренное количественное сужение гранулоцитарного ростка. Выполнено также цитогенетическое исследование аспирата костного мозга: нормальный кариотип, 46 XY [20], хромосомная патология не выявлена. При гистологическом исследовании биоптата костного мозга: гипоклеточный костный мозг, нормобластический тип кроветворения, лейкоэритробластическое соотношение не нарушено, без убедительных морфологических признаков дисплазии, умеренно выраженный дизэритропоэз (менее 10 %), эритроидный ряд – 24,6 %, увеличение количества мегакариоцитов с признаками дисплазии в части клеток (менее 10 %). Убедительных данных в пользу заболевания системы крови не получено, рекомендовано динамическое наблюдение гематолога, повторные морфологическое и иммуногистохимическое исследования в динамике. По данным УЗИ-исследования органов брюшной полости данных в пользу гепатоспленомегалии не выявлено. Динамическое наблюдение пациента было продолжено.

При очередном обращении к гематологу через 6 мес (18 мес динамического наблюдения) в клиническом анализе крови уровень лейкоцитов без существенной динамики – $2,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $1,1 \times 10^9/\text{л}$. В рамках диспансеризации планировалось проведение фиброгастроэноскопии и фиброколоноскопии. При обращении пациента еще через 2 мес по результатам проведенного обследования выявлены: эпителиальное новообразование слепой кишки, удалено эндоскопически (данных в пользу злокачественного процесса по результатам морфологического исследования не получено); явления хронической гастропатии, *Helicobacter pylori*+. Выполнена биопсия слизистой желудка, по результатам которой был заподозрен аутоиммунный гастрит. Впоследствии диагноз аутоиммунного гастрита был подтвержден, также проведена эрадикация *Helicobacter pylori*.

При очередном плановом обращении к гематологу через 4 мес (24 мес наблюдения) в клиническом анализе крови лейкоциты – $2,08 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $0,8 \times 10^9/\text{л}$. По заключению гастроэнтеролога данных в пользу обострения, реактивного генеза лейкопении не получено. Субъективно состояние пациента стабильное, пациент активен, работоспособен, на момент осмотра жалоб не предъявлял, но выражал беспокойство по поводу отрицательной динамики показателей за 2 года наблюдения при отсутствии выраженных причин такого состояния. Было принято решение о проведении повторной трепанобиопсии с иммуногистохимическим исследованием костного мозга, генетическом поиске, оценке гемостаза и биохимических показателей крови по расширенной индивидуальной программе на базе РосНИИГТ ФМБА России. Ниже представлены результаты проведенного обследования:

- Клинический анализ крови: лейкоциты – $2,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $0,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,15 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 135 г/л, гематокрит – 39,1 %, тромбоциты – $163 \times 10^9/\text{л}$.
- Биохимические параметры крови: незначительное повышение общего холестерина, не требующее коррекции назначением статинов, в остальном – все показатели – в пределах референсных значений нормы.
- Гистологическое исследование костного мозга: Миелоидная ткань занимает от 20 до 40 % межбалочных пространств, лейкоэритробластическое соотношение (2–3):1. В гранулоцитарном ростке преобладают незрелые и созревающие клетки. Эритроидный росток представлен рассеянными поодиночке и группами из 3×7 нормобластов. Мегакариоцитарный росток

не изменен, преобладают мелкие клетки. Степень ретикулинового фиброза – 0 (MF-0), коллагенового фиброза – 0 (Os-0). При иммуногистохимическом исследовании неспецифическое окрашивание отсутствует, данных в пользу наличия патологических (клональных) клеток костного мозга не получено. Заключение: «сдвиг влево» гранулоцитарного роста миелоидной ткани; слабовыраженные диспластические изменения мегакариоцитарного роста миелоидной ткани; слабовыраженные гистологические проявления гемофагоцитарного синдрома.

- Миелограмма: ядерность в пределах нормальных значений, умеренно выраженный дизэритропоз (менее 10 %), расширение клеток нейтрофильного ряда до 72 %, в остальном созревание в пределах клеточных ростков не нарушено. Патологические клетки не выявлены. Данных в пользу миелодиспластического синдрома не получено.
- Цитогенетическое исследование аспирата костного мозга: 46 XY [20], нормальный кариотип.
- Генетическое исследование на наличие генетической хромосомной нестабильности: Проанализировано 100 рутинно окрашенных метафазных пластин. Обнаружено 8 спонтанных аберраций хроматидного характера (хроматидные разрывы, двойные микро-сегменты). Генетический риск развития онкологических заболеваний – высокий (8 %). (*Высокий риск – 5–10 %).
- Оценка гемостаза: по данным скрининговой коагулограммы – показатели в пределах референсных значений нормы, активность протеина С и протеина S также в пределах нормальных значений. Носительство полиморфизмов генов, ассоциированных с повышенным риском тромботических осложнений (наследственная тромбофилия) в генах фактора свертывания V (мутация Лейден) и гена протромбина не выявлено.
- Тест тромбодинамики – выявлена склонность к спонтанному тромбообразованию (рис. 1).

Обсуждение

Как известно, действие ИИ обуславливает нарушение процессов репарации, приводит к интерфазной или митотической репродуктивной гибели клеток и, следовательно, к нарастающему дефициту дифференцированных клеток с формированием детерминированных эффектов действия ИИ. Эти эффекты заключаются в прямом повреждающем действии ИИ на клетки и ткани и проявляются только после облучения в дозе, превышающей пороговую, то есть такую, при которой определяются клинически значимые последствия – как детерминированные (тканевые реакции), так и стохастические. Следует отметить, что степень выраженности таких повреждений быстро нарастает по мере накопления дозы облучения [19, 20].

Таким образом, ведущей реакцией организма на хроническое действие малых доз ИИ является нарушение стабильности генома и регуляторных процессов. На фоне генетической нестабильности возможны различные реакции организма на воздействие внешних факторов, вплоть до гибели. Увеличение количества хромосомных аберраций может предшествовать развитию вторичного иммунодефицита, преждевременного старения, онкологических процессов, в том числе ЗСЖ, а также соматической патологии. Малые дозы ИИ являются для организма фактором стресса, а отдаленные последствия его длительного хронического воздействия заключаются в истощении компенсаторных возможностей [1, 9, 20].

Возможно, у представленного в данном клиническом случае пациента совокупность его патологии, возникшей стремительно после диагностированной в 2021 г. лейкемии (эпителиальное новообразование слепой кишки, аутоиммунный гастрит, склонность к спонтанному тромбообразованию), связана с клональной цитопенией неустановленного значения и, очевидно, предшествовавшей ей ККНП. В пользу такого предположения свидетельствуют публикации о влиянии КК на развитие солидных опухолей, сердечно-сосудистой патологии,

Параметры динамики фибрина	Ед. измерения	Сокр.	Значение	Норма
Скорость роста сгустка	мкм/мин	V	42,1	34,0-44,0
Задержка роста сгустка	мин	Tlag	0,9	0,6-1,5
Начальная скорость роста сгустка	мкм/мин	Vi	75,7	59,0-69,0
Стационарная скорость роста сгустка	мкм/мин	Vst	42,1	34,0-44,0
Размер сгустка через 30 мин	мкм	CS	1659	1380-1640
Плотность сгустка	усл. ед.	D	23968	19500-34200
Время появления спонт. сгустков	мин	Tsp	52,0	30,0-

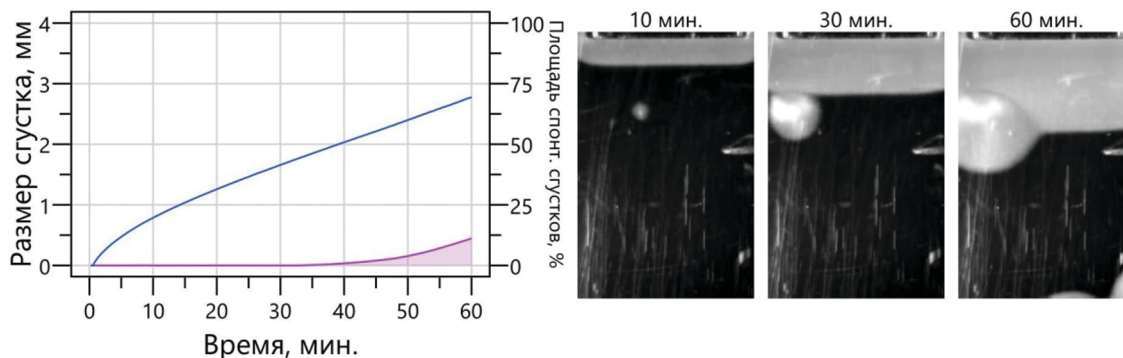


Рис. 1. Тест тромбодинамики пациента (результат) – отдельным файлом

Fig. 1. Patient's thrombodynamics test (result) – in a separate file

связанной с тромбообразованием, и аутоиммунных заболеваний, о чем было сказано выше. Сыграло ли в этом ключевую роль ИИ, накапливавшееся в организме в малых дозах в течении более сорока лет профессиональной деятельности? В настоящее время возросло число публикаций по исследованию эффектов профессионального воздействия, в том числе малых доз ИИ, у определенного профессионального контингента. Вместе с тем, на данный момент нет исчерпывающих данных о рисках перехода клинически не выраженного ККНП в заболевание.

Заключение

Взгляд на представленного пациента сквозь призму КК позволяет поставить проблему исследования ККНП и сформулировать задачу создания программ раннего выявления ККНП у представителей профессиональных когорт, имеющих длительный контакт с ИИ в малых дозах, не превышающих уровни предельно допустимых. Своевременный скрининг, направленный на выявление факторов, коррелирующих с неблагоприятными исходами, позволит выявлять лиц с повышенным риском развития патологии и создавать для них персонализированные программы мониторинга здоровья.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Cacic A.M., Schulz F.I., Gerding U., Dietrich S., Gattermann N. Molecular and Clinical Aspects Relevant for Counseling Individuals with Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential. *Front. Oncol.* 2023;13:1303785. doi:10.3389/fonc.2023.1303785.
- Jaiswal S. Clonal Hematopoiesis and Nonhematologic Disorders. *Blood.* 2020;136:14:1606–14. doi:10.1182/blood.20190009899.
- Reed S.C., Croessmann S., Park B.H. CHIP Happens: Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential and Its Relationship to Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2023;29;8:1403–11. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-2598.
- Xie M., Lu C., Wang J. et al. Age-related Mutations Associated with Clonal Hematopoietic Expansion and Malignancies. *Nat Med* 2014;20;12:1472–8. doi: 10.1038/nm.3733 4.
- Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E., et al. Clonal Hematopoiesis and Bloodcancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *N Engl J Med* 2014;371;26:2477–87. doi: 10.1056/NEJMoa1409405
- Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., et al. Age-related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med* 2014;371;26:2488–98. doi: 10.1056/NEJMoa1408617.
- Vijg J. Pathogenic Mechanisms of Somatic Mutation and Genome Mosaicism in Aging. *Cell.* 2020;182;1:12–23. doi:10.1016/j.cell.2020.06.024.
- Holstege H., Pfeiffer W., Sie D., Hulsman M., Nicholas T.J., Lee C.C., et al. Somatic Mutations Found in the Healthy Blood Compartment of a 115-yr-old Woman Demonstrate Oligoclonal Hematopoiesis. *Genome Res.* 2014;24;5:733–42. doi:10.1101/gr.162131.113
- Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2014;371;26:2488–98. doi:10.1056/NEJMoa1408617
- Xie M., Lu C., Wang J., McLellan M.D., Johnson K.J., Wendl M.C., et al. Age-Related Mutations Associated with Clonal Hematopoietic Expansion and Malignancies. *Nat. Med.* 2014;20;12:1472–8. doi:10.1038/nm.3733
- Жернякова А.А., Крысюк О.Б., Куневич Е.О. Клональное кроветворение и ионизирующее излучение: риски развития онкогематологической и соматической патологии // Медицина экстремальных ситуаций. 2024. Т.26. №4. С. 5–12 [Zhernyakova A.A., Krysyuk O.B., Kunevich Ye.O. Clonal Hematopoiesis and Ionizing Radiation: Risks of Developing Oncohematological and Somatic Pathology. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy* = Medicine of Extreme Situations. 2024;26;4:5–12 (In Russ.)]. doi:10.47183/mes.2024-26-4-5-12.
- Куневич Е.О., Михалева М.А., Крысюк О.Б. и др. Феномен клонального гемопоэза: этиология, классификация и прогностическая роль // Онкогематология. 2025. Т.20. №1. С. 28–54 [Kunevich Ye.O., Mikhaleva M.A., Krysyuk O.B., et al. Phenomenon of Clonal Hematopoiesis: Etiology, Classification and Prognostic Role. *Onkogematologiya* = Oncohematology. 2025;20;1:28–54 (In Russ.)]. doi:10.17650/1818-8346-2025-20-1-2854
- Valent P., Kern W., Hoermann G., Milosevic Feenstra J.D., Sotlar K., Pfeilstöcker M., et al. Clonal Hematopoiesis with Oncogenic Potential (CHOP): Separation from CHIP and Roads to AML. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20;3:789. doi:10.3390/ijms20030789 29.
- Cappelli L.V., Meggendorfer M., Baer C., Nadarajah N., Hutter S., Jeromin S., et al. Indeterminate and Oncogenic Potential: CHIP vs CHOP Mutations in AML with NPM1 Alteration. *Leukemia.* 2022;36;2:394–402. doi:10.1038/s41375-021-01368-1
- Gondek L.P. CHIP: is Clonal Hematopoiesis a Surrogate for Aging and other Disease? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021;1:384–9. doi:10.1182/hematology.2021000270
- Кострюкова Н.К., Карпин В.А. Биологические эффекты малых доз ионизирующего излучения // Байкальский медицинский журнал. 2005. Т.50. №1. С. 17–22 [Kostruykova N.K., Karpin V.A. Biological Effects of Low Doses of Ionizing Radiation. *Baykal'skiy Meditsinskiy Zhurnal* = Baikal Medical Journal. 2005;50;1:17–22 (In Russ.)].
- Кузнецова Е.А., Заичкина С.И., Сирота Н.П., Абдуллаев С.А., Розанова О.М., Аптикаева Г.Ф. и др. Индукция редкой и плотноионизирующими излучениями повреждений ДНК в лейкоцитах крови и цитогенетических повреждений в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей и их потомков // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т.54. №4. С. 341–9 [Kuznetsova Ye.A., Zaichkina S.I., Sirota N.P., Abdullayev S.A., Rozanova O.M., Aptikayeva G.F., et al. Induction of DNA Damage in Blood Leukocytes and Cytogenetic Damage in Polychromatophilic Erythrocytes of Bone Marrow of Mice and their Offspring by Rare- and Dense-Ionizing Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2014;54;4:341-9 (In Russ.)]. doi:10.7868/S0869803114040080
- Жижина Г.П. Влияние малых доз низкоинтенсивной ионизирующей радиации на структуру и функции ДНК // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т.51. №2. С. 218–28 [Zhizhina G.P. Effect of Small Doses of Low-Intensity Ionizing Radiation on the Structure and Functions of DNA. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2011;51;2:218-28 (In Russ.)]. EDN: NSYSVF
- Hamada N., Fujimichi Y. Classification of Radiation Effects for Dose Limitation Purposes: History, Current Situation and Future Prospects. *J Radiat Res.* 2014;55;4:629–40. doi:10.1093/jrr/rru019 52.
- Zhang Y., Chen X., Wang X., Chen J., Du C., Wang J., Liao W. Insights Into Ionizing Radiation-Induced Bone Marrow Hematopoietic Stem Cell Injury. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15;1:222. doi:10.1186/s13287-024-03853-7

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов. Редактирование рукописи: О.Б. Крысюк.

Поступила: 20.07.2025. Принята к публикации: 25.08.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors. Editing of the manuscript: O.B. Krysyuk.

Article received: 20.07.2025. Accepted for publication: 25.08.2025.