

ISSN 2311-4495  
ISSN 2410-5155 (Online)  
УДК 616.155.1-092-053.9 + 616.1-053.9  
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-538-549>

////////////////////

## Мутации драйверного гена клонального гемопоэза *DNMT3A* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса левого желудочка ишемической этиологии: мнение по проблеме и долгосрочные клинические наблюдения

Л. Ю. Чебан, Е. А. Лясникова, А. А. Лобода, П. С. Сокольникова,  
Р. К. Скитченко, А. А. Куулар, З. К. Б. М. Тав, С. Н. Козлова,  
А. А. Костарева, Е. В. Шляхто

**Контактная информация:**  
Лясникова Елена Анатольевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: elka77@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени  
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, Санкт-Петербург, Россия



### Резюме

Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП) представляет собой активно изучаемый возрастной феномен, ассоциированный как с онкогематологическими неоплазиями, так и с неблагоприятным прогнозом при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях и хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также другими состояниями, в патогенезе которых участвует системное низкоуровневое воспаление.

В статье изложены современные сведения о КГНП. Приведены долгосрочные клинические наблюдения двух мужчин с кардиометаболическими факторами риска, ишемической болезнью сердца (ИБС), постинфарктным кардиосклерозом и ХСН с умеренно низкой фракцией выброса левого желудочка, имеющих мутации драйверного гена клонального гемопоэза *DNMT3A* с большой представленностью клона (VAF 15,4 % и VAF 8,7 %). Мутации КГНП гена *DNMT3A* у пациентов были выявлены в возрасте 47 и 65 лет. Генетическое исследование было проведено методом секвенирования нового поколения с использованием целевой панели генов КГНП. На фоне КГНП в течение семи лет у пациентов наблюдалось относительно благоприятное течение ИБС и ХСН, но развитие других, не сердечно-сосудистых, заболеваний: двухстороннего коксартроза с последующим эндопротезированием тазобедренных суставов (у более молодого пациента) и рака желудка.

В работе обсуждаются методологические нюансы определения КГНП и нерешенные клинические аспекты врачебной тактики долгосрочного наблюдения. Авторам представляется оптимальным мультидисциплинарный подход ведения пациентов с КГНП, возможно в контексте специализированных амбулаторных клиник в рамках превентивной персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, клональный гемопоэз неопределенного потенциала, *DNMT3A* мутация, остеoarтрит, рак желудка

**Для цитирования:** Чебан Л.Ю., Лясникова Е.А., Лобода А.А. и др. Мутации драйверного гена клонального гемопоэза *DNMT3A* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса левого желудочка ишемической этиологии: мнение по проблеме и долгосрочные клинические наблюдения. *Трансляционная медицина*. 2025;12(6):538-549. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-538-549>; <https://elibrary.ru/OQNKUD>

## ***DNMT3A* clonal hematopoiesis — driver mutations in patients with chronic heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic etiology: an opinion of the problem and the long-term clinical case series**

**Lyudmila Yu. Cheban, Elena A. Lyasnikova, Alexander A. Loboda, Polina S. Sokolnikova, Rostislav K. Skitchenko, Aylaana A. Kuular, Zoia Kibar Berfin M. Tav, Svetlana N. Kozlova, Anna A. Kostareva, Evgeny V. Shlyakhto**

**Corresponding author:**  
Elena A. Lyasnikova,  
V.A. Almazov NMRC,  
2 Akkuratova str., St. Petersburg,  
Russia, 197341.  
E-mail: elka77@mail.ru

Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

### **Abstract**

Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP) is a widely studied age-related phenomenon associated with both hematological malignant neoplasms and an unfavorable prognosis of atherosclerotic cardiovascular diseases and chronic heart failure (HF), as well as related to other conditions in the pathogenesis of which low-grade systemic inflammation is involved.

This article outlines current knowledge about the CHIP. Results of a long-term clinical follow-up of two men with cardiometabolic risk factors, coronary artery disease (CAD), post-infarction atherosclerosis and HF with mildly reduced ejection fraction, who carrying clonal hematopoiesis — driver mutations in *DNMT3A* gene with high clone sizes (VAF 15.4 % and VAF 8.7 %) are presented. CHIP- *DNMT3A* mutations in patients were detected at the ages of 47 and 65 years. Genetic testing was performed by next-generation sequencing using a targeted gene panel for CHIP. Over a 7-year period, despite having CHIP, these patients experienced a relatively favorable course of CAD and HF. However, they developed other non-cardiovascular conditions: bilateral coxarthrosis with total hip arthroplasty (in a younger patient) and gastric cancer.

The paper discusses methodological nuances of CHIP detection and unresolved clinical aspects regarding long-term patient management strategies. The authors consider a multidisciplinary approach to managing patients with CHIP appears optimal, potentially within the framework of specialized outpatient clinics as part of preventive personalized medicine.

**Keywords:** coronary artery disease, heart failure, clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), *DNMT3A* mutation, osteoarthritis, gastric cancer

**For citation:** Cheban LYu, Lyasnikova EA, Loboda AA, et al. *DNMT3A* clonal hematopoiesis — driver mutations in patients with chronic heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic etiology: an opinion of the problem and the long-term clinical case series. *Translational Medicine*. 2025;12(6):538-549. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-538-549>; <https://elibrary.ru/OQNKUD>

**Список сокращений:** БЦА — брахиоцефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КГНП — клональный гемопоэз неопределенного потенциала, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ОА — огибающая артерия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, ФВЛЖ (Sim) — фракция выброса левого желудочка, измеренная по методу Симпсон, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, VAF — Variant Allele Fraction.

### Введение

Старение и ряд неблагоприятных факторов, действующих на ДНК, приводят к повышенной нестабильности генома и накоплению с возрастом соматических мутаций. В популяционных исследованиях с использованием полноэкзомного секвенирования продемонстрировано, что примерно у 10 % индивидуумов в возрасте >65 лет обнаруживаются соматические мутации с лейкогенным потенциалом в циркулирующих клетках крови [1]. Это состояние, называемое клональным гемопоэзом, в большинстве случаев обусловлено мутациями в генах, которые участвуют в эпигенетической регуляции (*DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*) и связаны с онкогематологическими заболеваниями. Одним из вариантов клонального гемопоэза является клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП) (hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP), который определяется, если частота вариантного аллеля (Variant Allele Fraction, VAF) мутации драйверного гена КГНП  $\geq 2\%$ , при этом критерии заболеваний крови (гематологической неоплазии, дисплазии или цитопении) отсутствуют [2].

Следует подчеркнуть, что КГНП не является заболеванием и на протяжении последних лет служит предметом изучения в фундаментальных и клинических исследованиях как фактор риска развития ряда возраст-ассоциированных состояний, включая не только гемобласты, но и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Анализ наблюдательных работ демонстрирует, что КГНП ассоциирован с ранним развитием и тяжестью атеросклеротических состояний, включая острый инфаркт миокарда (ОИМ) и инсульт, дебютом и прогрессированием сердечной недостаточности (СН), общей смертностью и смертностью от ССЗ [3, 4]. На текущий момент складывается представление, что патофизиология и последствия КГНП носят геноспецифичный характер, а экспериментальные сведения указывают на центральную роль хронического субклинического воспаления

в этом процессе. Установлена связь КГНП с развитием таких возрастных патологий, как аортальный стеноз, фибрилляция предсердий, нарушение сердечной проводимости, сахарный диабет 2-го типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек, остеопороз и др. [5]. Ряд работ демонстрирует, что КГНП встречается чаще у людей с солидными опухолями и усиливается после воздействия цитотоксической, химио- и/или лучевой терапии [6, 7]. Наряду с возрастом другие классические факторы риска ССЗ и онкологических заболеваний, такие как курение, гиподинамия, нездоровая диета, ожирение, а также неблагоприятная экология, значимо повышают вероятность соматических мутаций и предрасполагают к КГНП [5].

Распространенность КГНП зависит от возрастного состава исследуемой популяции и чувствительности метода, используемого для его обнаружения. Данный феномен является маркером биологического старения, определяется в основном после 50 лет и в большинстве случаев относится к доброкачественному состоянию [8]. Ежегодный риск развития злокачественных заболеваний крови у лиц с КГНП достигает 0,5–1 % в год по сравнению с контрольной группой без КГНП, в которой этот показатель составляет <0,1 % в год [1, 7]. Продemonстрировано, что наряду с индивидуальными характеристиками пациента и мутирующим геном КГНП, размер клона (VAF  $\geq 10\%$ ) является важным фактором, определяющим риск развития миелоидных неоплазий, коронарных событий, инсультов, общей и кардиоваскулярной смертности [9, 10]. Современные технологии секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) позволяют обнаруживать мутации КГНП с гораздо более низким уровнем VAF (>0,01 %) и в более молодом возрасте, однако биологическое значение небольших по размеру клонов в настоящее время неясно, а список генов КГНП продолжает уточняться.

В настоящее время скрининг на клональный гемопоэз у здоровых взрослых лиц не рекомендован, поскольку молекулярно-генетические маркеры вносят незначительный вклад в прогноз заболеваний полигенной этиологии, а методы потенциального воздействия на клональность находятся в стадии разработки. В рутинной практике, как правило, пациенты и медицинские работники сталкиваются с КГНП как со случайной находкой в контексте генетического обследования на другое заболевание или во время диагностики опухолей. Ввиду того, что клональный гемопоэз и его варианты, по данным зарубежных авторов, встречаются почти у каждого десятого человека старше 60 лет и могут трансформироваться в гематологические неоплазии, активно разрабатываются предиктивные инструменты,

направленные на выявление пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза [11, 12]. В модели clonal hematopoiesis risk score (CHRS), предложенной Weeks и коллегами (2023), к предикторам 5- и 10-летней повышенной вероятности трансформации клонального гемопоэза в миелоидное злокачественное новообразование относятся: наличие двух или более мутаций, VAF  $\geq 20\%$ , средний объем эритроцитов (MCV)  $\geq 100$  фл, ширина распределения эритроцитов (RDW)  $\geq 15\%$  и возраст  $\geq 65$  лет. Модель также включает конкретные затронутые гены, при этом одна мутация *DNMT3A* считается благоприятной, а любые мутации в *SRSF2*, *SF3B1*, *ZRSR2*, *IDH1/2*, *FLT3*, *JAK2*, *TP53*, *PPM1D* или *RUNX1* — неблагоприятными. Шкала стратифицирует пациентов на три группы: низкого, промежуточного и высокого риска, которые хорошо коррелируют с выживаемостью и шансами развития сопутствующих состояний/заболеваний [11]. Модель других авторов, разработанная под руководством Gu (2023), Multiparameter prediction of myeloid neoplasia risk (MN-predict) содержит большее количество переменных и позволяет рассчитать 2-, 5- и 10-летнюю вероятность прогрессирования клонального гемопоэза до определенной миелопролиферативной нозологии [12]. Надо подчеркнуть, что механизмы, ответственные за развитие КГНП, продолжают уточняться, а клинические рекомендации в отношении алгоритмов ведения здоровых лиц с этим феноменом отсутствуют. В любом случае широкое внедрение молекулярно-генетических методов исследования и старение населения неизбежно будут способствовать более частому выявлению людей с КГНП в повседневной врачебной деятельности. Этот факт подчеркивает важность понимания медицинским сообществом прогностического значения КГНП для определения адекватного мониторинга состояния пациентов.

Приводим описания собственных клинических наблюдений пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ХСНунФВ, у которых были выявлены мутации гена-драйвера *DNMT3A*. В 2018 г. мужчины проходили плановое обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (далее — Центр Алмазова) и были включены в проспективное наблюдательное исследование «Молекулярно-генетические механизмы ремоделирования сердца и маркеры прогноза течения ХСН у больных с постинфарктным кардиосклерозом», предусматривающее телефонные контакты или визиты в клинику раз в 6–12 мес. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Центра Алмазова (протокол № 162 от 12.03.2018). У всех участников получено письменное информированное согласие, в том числе на будущие генетические исследования образцов крови. Забанкированные

биологические образцы пациентов были подвергнуты генетическому исследованию в 2025 г. в рамках научных исследований центра. ДНК выделяли из мононуклеаров периферической крови с последующей оценкой их качества и пробоподготовкой.

**Генетическое исследование** было проведено методом целевого секвенирования нового поколения при помощи секвенатора Illumina HiSeq с использованием целевой панели генов КГНП *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *PPM1D*, *TP53*, *SF3B1*, *SRSF2* и покрытием 500 прочтений для достижения необходимой чувствительности метода, с последующей биоинформатической обработкой данных. Анализ данных секвенирования следующего поколения осуществлялся с использованием SAMtools v.1.20, BWA-MEM2 v.2.2.1, Picard v.3.1.1, Genome Analysis ToolKit v.4.5.0.0, BCFTools v1.20, VEP v108.2 и DeepVariant v1.4.0 для идентификации коротких герминальных вариантов. Информация о частоте варианта бралась из базы данных gnomAD Genomes version 4.1.0. Выравнивание, обработка данных и аннотации были выполнены с использованием референса генома человека hg38. Полученные генотипы были отфильтрованы с применением фильтров DP > 10 и GQ > 20. Варианты с большим количеством пропусков (>10 %) после фильтрации генотипов были удалены (1 вариант). Затем были удалены синонимичные замены. Для поиска ультраредких вариантов был применен фильтр по частоте в популяции European (non-Finnish) в базе gnomAD MAF < 0,001 % или вариант отсутствует в базе.

Приведены результаты семилетнего наблюдения за больными в период с 2018 г. по 2025 г. Исходные клинические данные пациентов, терапия и их динамика представлены в таблицах 1 и 2.

**Пациент 1**, 47 лет (на момент включения в исследование в 2018 г.), безотягощенной наследственности по ССЗ и онкологическим заболеваниям. Длительный стаж курения (более 30 лет выкуривал по пачке сигарет в день (30 пачка/лет)). Работает менеджером, образ жизни преимущественно сидячий, проводит много времени за компьютером. В течение года отмечал повышение АД до 160/100 мм рт. ст., амбулаторно выставлен диагноз гипертонической болезни, находился на антигипертензивной терапии. Привычные цифры АД 120/80 мм рт. ст. Дебют ишемической болезни сердца (ИБС) с ОИМ с подъемом сегмента ST, поражением нижней и боковой стенок левого желудочка в ноябре 2017 г., в связи с чем пациент был экстренно госпитализирован. При проведении коронароангиографии выявлено двухсосудистое поражение коронарного русла (тромботическая окклюзия огибающей артерии (ОА) и стеноз передней

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных, инструментальных данных и терапии пациентов

Table 1. Changes in clinical, laboratory, and instrumental parameters and treatment regimens

	Пациент 1		Пациент 2	
	2018 г.	2025 г.	2018 г.	2025 г.
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26	25	29	25,5
АД, мм рт. ст.	130/80	140/80	130/80	110/70
ЧСС, уд. в мин.	65	72	68	70
ХСН, ФК	I	I	II	II
ЭКГ: QRS, мс	80	90	102	116
Максимальный процент стеноза БЦА*, %	25	30	35	40
NT-proBNP, пг/мл	230	-	326,9	-
вч СРБ, мг/л	5,1	-	-	-
ОХ, ммоль/л	3,42	4,2	5,92	5,6
ЛПНП, ммоль/л	1,7	1,9	1,97	2,0
Креатинин, мкмоль/л	91		82	
СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	93	97	87	90
Глюкоза, ммоль/л	5,51	4,9	4,88	5,1
АСТ, Ед/л	20	34	34	38
АЛТ, Ед/л	14	22	38	29
Калий, ммоль/л	4,1	4,7	4,7	5,1
Натрий, ммоль/л	140	142	136	143
Гемоглобин, г/л	139,1	143	149	137
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,3	6,7	6,2	7,2
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,75	4,8	5,16	5,3
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	280	210	213	190
MCV, фл	91,3	92	88,5	85
RDW, %	12	13	11,3	14
<b>Терапия</b>				
	2018 г.		2025 г.	
<b>Пациент 1</b>	ацетилсалициловая кислота 100 мг небиволол 5 мг валсартан 320 мг (на иАПФ сухой кашель) гипотиазид 12,5 мг лерканидипин 10 мг аторвастатин 40 мг		ацетилсалициловая кислота 100 мг лерканидипин 20 мг аторвастатин 80 мг	

<b>Пациент 2</b>	ацетилсалициловая кислота 100 мг метопролола сукцинат SR 50 мг амлодипин 10 мг периндоприл 10 мг индапамид 1,5 мг аторвастатин 40 мг	ацетилсалициловая кислота 100 мг метопролола сукцинат SR 50 мг амлодипин 10 мг периндоприл 10 мг гипотиазид 12,5 мг аторвастатин 40 мг

*Примечания:* \*Представлены данные дуплексного сканирования БЦА, выполненного в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

АД — артериальное давление; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; БЦА — брахиоцефальные артерии; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; иАПФ — ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающий фермент); ИМТ — индекс массы тела; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ОХ — общий холестерин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиограмма; MCV (mean corpuscular volume) — средний объем эритроцита; NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида; RDW (red blood cell distribution width) — показатель варибельности размера эритроцитов в крови.

*Notes:* \*Data from duplex scanning of the brachiocephalic arteries performed at the V.A. Almazov NMRC are presented.

BP — blood pressure; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; BCA — brachiocephalic arteries; hs-CRP — high-sensitivity C-reactive protein; ACEI — angiotensin-converting enzyme inhibitors; BMI — body mass index; LDL — low-density lipoprotein; TC — total cholesterol; GFR — glomerular filtration rate; FC — functional class; CHF — chronic heart failure; HR — heart rate; ECG — electrocardiogram; MCV — mean corpuscular volume; NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RDW — red blood cell distribution width.

**Таблица 2.** Динамика эхокардиографических показателей пациентов\*\*

**Table 2.** Evolution of echocardiographic parameters in patients\*\*

	Пациент 1			Пациент 2		
	2018 г.	2019 г.	2025 г.	2018 г.	2019 г.	2025 г.
Восх. Ао, мм	30	32	31	36	36	37
Vmax АК, м/с	1,11	1,2	1,2	1,47	1,5	1,46
ЛП, мм	38	43	40	51,5	52	54
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	35	36	36	45	47	50
МЖП, мм	12	12	12,5	11	10,5	11,5
ЗС, мм	8	8	8	11	10,5	11
ОТС	0,16	0,15	0,16	0,16	0,15	0,14
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	101	103	109	170	170	184
ФВЛЖ (Sim), %	47	55	52	46	45	44
КДР ЛЖ, мм	48	52	50	66	66	75
КДО ЛЖ, мл	139	132	145	225	230	255
КСО ЛЖ, мл	72	73	73	121	120	130
ПЖ, мм	35	34	35	43	42	45
ТАРСЕ, мм	18	18	20	25	26	19
рЛА, мм рт. ст.	38	25	45	33	31	40

E/e'	7,24	8,49	10	11,3	11	14
MH, степень	-	-	-	1	1	2–3

*Примечания:* \*\*Представлены данные ЭхоКГ, выполненных в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России по стандартному протоколу Центра Алмазова.

АК — аортальный клапан; Восх Ао — восходящий отдел аорты; ЗС — задняя стенка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; ЛА — легочная артерия; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; МЖП — межжелудочковая перегородка; МН — митральная недостаточность; ОТС — относительная толщина стенок; ПЖ — правый желудочек; ФВЛЖ (Sim) — фракция выброса левого желудочка по Симпсон; Vmax — максимальная скорость кровотока; E/e' — отношение скорости митрального потока к скорости движения митрального кольца в области межжелудочковой перегородки; рЛА — давление в легочной артерии; TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) — систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана.

*Notes:* \*\*Data from echocardiography performed at the V.A. Almazov NMRC according to the center's standard protocol are presented.

AV — aortic valve; Asc Ao — ascending aorta; PW — posterior wall; LVMI — left ventricular mass index; LAVI — left atrial volume index; LVEDD — left ventricular end-diastolic dimension; LVEDV — left ventricular end-diastolic volume; PA — pulmonary artery; LV — left ventricle; LA — left atrium; IVS — interventricular septum; MR — mitral regurgitation; RWT — relative wall thickness; RV — right ventricle; LVEF (Sim) — left ventricular ejection fraction (Simpson's method); Vmax — maximum velocity; E/e' — ratio of mitral inflow velocity to mitral annular tissue velocity (septal); PASP — pulmonary artery systolic pressure; TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion.

межжелудочковой артерии (ПМЖА) в средней трети до 80 %); одномоментно выполнена ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной ОА. В ту же госпитализацию выполнена ангиопластика со стентированием ПМЖА. Достигнута полная реваскуляризация миокарда. Диагностирована дислипидемия, ХОБЛ, язвенная болезнь желудка (ремиссия), ХСНунФВ II ФК, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 48 %. На момент включения в наблюдательный протокол Центра Алмазова (май 2018 г.) пациент находился на стабильной терапии более 3 мес., значимо не ограничивал себя в физической нагрузке, явления ХСНунФВ соответствовали I ФК (ФВЛЖ 47 %). По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) выявлено атеросклеротическое поражение, максимальный стеноз до 25 %. В дальнейшем больной наблюдался у кардиолога амбулаторно по месту жительства, рекомендуемые препараты принимал регулярно.

С 2019 г. прогрессирование болевого синдрома в тазобедренных суставах, диагностирован двухсторонний коксартроз. В 2020 г. и 2021 г. выполнено этапное эндопротезирование тазобедренных суставов. В 2024 г. мужчина переносит субарахноидальное кровоизлияние вследствие разрыва аневризмы церебральной артерии, потребовавшей экстренной госпитализации и эндоваскулярного лечения.

**Пациент 2**, 65 лет (на момент включения в исследование в 2018 г.), без отягощенной наследственности по ССЗ и онкологическим заболеваниям. Длительный

стаж курения (25 лет выкуривал по 1,5 пачки сигарет в день (37 пачка/лет)); с 2017 г. не курит. Частный предприниматель, ведет малоподвижный образ жизни. Анамнез гипертонической болезни более 10 лет, без постоянной антигипертензивной терапии. Максимальные цифры АД более 200/100 мм рт. ст. Привычные цифры АД 130–140/90 мм рт. ст. Дебют ИБС с ОИМ без подъема сегмента ST задней стенки левого желудочка в марте 2017 г., в связи с чем был экстренно госпитализирован. По данным коронароангиографии выявлено двухсосудистое поражение коронарного русла (тромботическая окклюзия ОА и стеноз ПМЖА в проксимальном отделе до 70 %), одномоментно выполнена ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной ОА. В сентябре 2017 г. проведена коронарная ангиопластика со стентированием ПМЖА. Достигнута полная реваскуляризация миокарда. Диагностированы дислипидемия и хронический гастрит (ремиссия). Клинических проявлений СН выявлено не было, и больной мог рассматриваться в рамках предстадии ХСНунФВ (ФВЛЖ 40 %). На момент включения в наблюдательный протокол Центра Алмазова (сентябрь 2018 г.) пациент находился на стабильной терапии более 3 мес., однако явления ХСНунФВ соответствовали II ФК. По данным ЭхоКГ — ФВЛЖ 45 %. При дуплексном сканировании выявлен атеросклероз БЦА, кальцинированные бляшки, максимальный стеноз до 35 %. В дальнейшем больной наблюдался у терапевта амбулаторно по месту жительства, рекомендуемые препараты принимал регулярно.

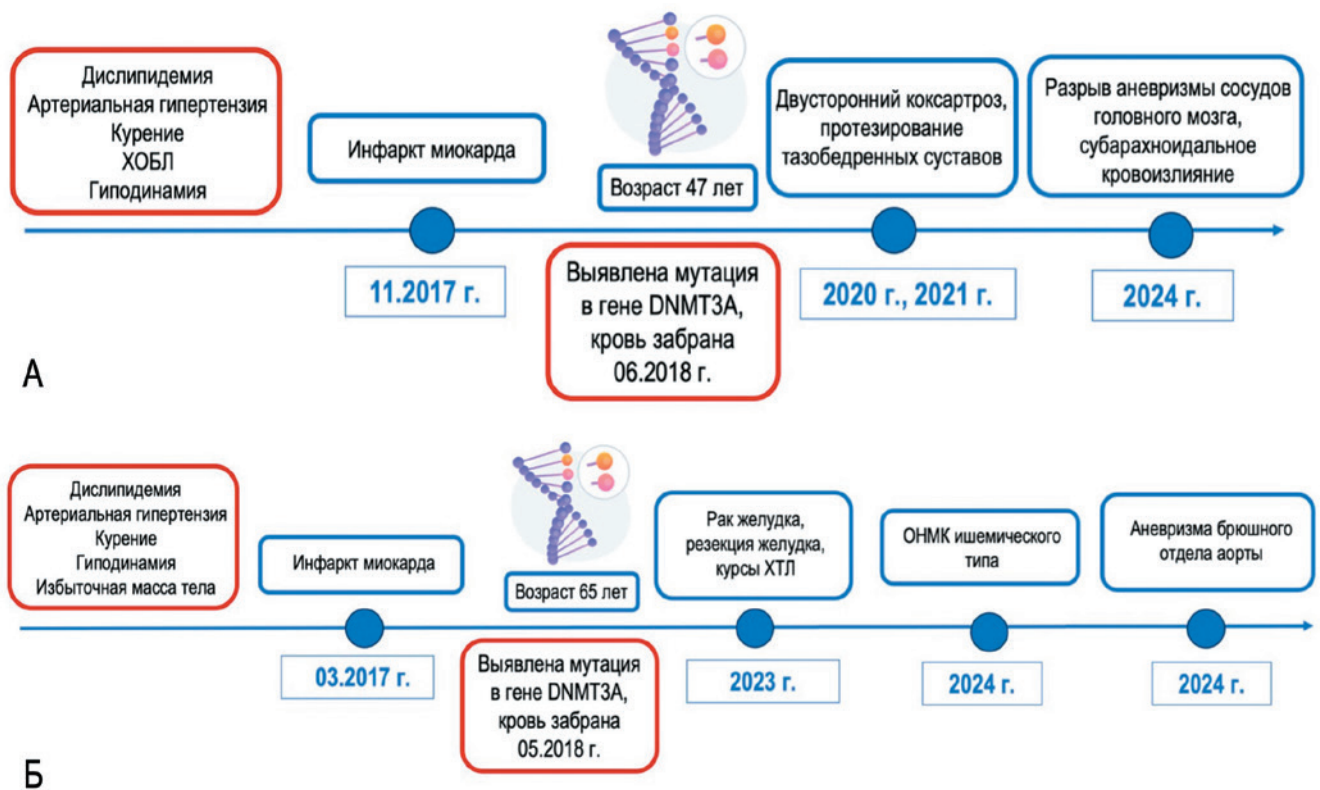
В августе 2023 г. у пациента выявлен рак желудка, гистологически верифицирована аденокарцинома желудка. Проведена субтотальная резекция желудка с двумя курсами химиотерапевтического лечения (оксалиплатин, лейковорин, фторурацил). В январе 2024 г. перенес ОНМК по ишемическому типу в вертебробазиллярном бассейне, криптогенный подтип, нельзя было исключить рак-ассоциированные механизмы инсульта. В 2024 г. выявлена аневризма брюшного отдела аорты инфраренальной локализации с расширением сосуда до 30 мм и протяженностью 33 мм.

В июне 2025 г. были получены данные генетического анализа. У пациента 1 была выявлена миссенс-мутация chr: 2-25240420-T-C *DNMT3A* (VAF 15,4 %). У пациента 2 обнаружена мутация сайта сплайсинга chr: 2-25246159-C-A *DNMT3A* (VAF 8,7 %).

Ретроспективно у обоих больных констатируется наличие критериев КГНП с 2018 г. Проведена оценка рисков по шкале CHRS. На момент включения в наблюдательный протокол пациенты могли быть отнесены к группе низкого риска 5- и 10-летней трансформации КГНП в миелоидную неоплазию (кумулятивная заболеваемость 0,2 % и 0,6 % соответственно). Аналогичные результаты были получены

при оценке больных по шкале MN-predict: риски 2- и 5-летней трансформации КГНП в миелоидную неоплазию у обоих пациентов составили 0 %, риск 10-летней трансформации у пациента 1 составил 0 %, у пациента 2 — 4,3 %. Пациенты были приглашены на очный визит в Центр Алмазова для оценки клинического статуса и лабораторно-инструментальных показателей. У обоих мужчин за время наблюдения отмечался удовлетворительный контроль артериальной гипертензии. Острых коронарных событий, нарушений ритма, прогрессирования ХСН выявлено не было. За последние 2 года у респондентов регистрировались редкие приступы стенокардии напряжения на уровне II ФК. По данным ЭхоКГ (июль 2025 г.) клинически значимой отрицательной динамики со стороны структурно-функциональных параметров сердца выявлено не было. Существенных изменений лабораторных показателей не отмечалось (табл. 1 и 2). Хронология развития болезней пациентов представлена на рисунке.

Пациенты были информированы о результатах обследования. Даны рекомендации по образу жизни и диспансерному наблюдению, включая контроль клинического анализа крови в рамках стандартных протоколов основных нозологий не менее 2 раз в год.



Хронология развития болезней, ключевые события: А — Пациент 1; Б — Пациент 2

Timeline of disease progression and key clinical events: А — Patient 1; Б — Patient 2

### Обсуждение

Приступая к обсуждению представленных клинических наблюдений, важно акцентировать внимание, что данные о распространенности КГНП в российской популяции на текущий момент отсутствуют. В этой связи, учитывая этнические особенности питания, встречаемость традиционных кардиометаболических факторов и экологических рисков, с большой степенью вероятности можно предположить популяционную уникальность частоты возрастных соматических мутаций клонального гемопоэза, которую еще только предстоит установить. Наряду с естественными процессами старения не исключается и генетическая предрасположенность, способствующая накоплению соматических мутаций в гемопоэтических стволовых клетках. Стоит отметить, что целевое секвенирование, используемое в наших случаях, обеспечивает достаточную глубину покрытия и чувствительность к более мелким клонам и, следовательно, выявляет больше людей с КГНП, чем полноэкзомное секвенирование или секвенирование всего генома, которые имеют обычно гораздо меньшую глубину покрытия, обнаруживая клоны с  $VAF \geq 3\%$  и  $VAF \geq 7\%$  соответственно [13].

Ген *DNMT3A* играет ключевую роль в эпигенетической регуляции, участвуя в процессе метилирования ДНК. Мутации в данном гене определяют механизмы воспалительного ответа и дисрегуляции иммунологических процессов. *DNMT3A* является наиболее часто мутирующим геном клонального гемопоэза и ассоциирован не только с онкогематологическими заболеваниями, но и с широким спектром сердечно-сосудистых состояний: коронарным и периферическим атеросклерозом, ранним развитием ИБС и ОИМ (в возрасте до 50 лет), дебютом и тяжестью течения ХСН преимущественно ишемической этиологии со сниженной ФВЛЖ. Более подробно о КГНП и сердечной недостаточности нами было сказано ранее [5]. Лица с *DNMT3A* имеют повышенный риск ишемического и геморрагического инсульта. Мутации *DNMT3A* занимают лидирующую позицию среди других маркеров КГНП при ХОБЛ, ряде системных заболеваний соединительной ткани, воспалительных заболеваниях кишечника, хронической болезни почек и остеопорозе [8]. Единичные исследования показывают, что каждый второй пациент с тотальным эндопротезированием тазобедренных суставов имеет маркеры клонального гемопоэза, причем в 30 % случаев выявляется драйверный ген *DNMT3A* [13]. КГНП ассоциирован с увеличением риска заболеваний периферических артерий на 58–66 %, прежде всего атеросклеротического характера, в различных бассейнах, а также формированием

аневризм; более того, риски поражения артерий напрямую связаны с размером клона [14, 15]. КГНП часто встречается среди пациентов с солидными опухолями, при этом мутации в *DNMT3A* наряду с мутациями в других генах являются наиболее распространенными, различаясь в зависимости от типа рака. Ряд работ демонстрируют наибольшую встречаемость мутаций *DNMT3A* при раке легкого и желудка [16].

Представленные клинические случаи, на наш взгляд, иллюстрируют определенную событийную взаимосвязь ассоциированных состояний с маркером КГНП и дебютом ряда вышеописанных нозологий. Хотя зависимость может быть и не столь очевидна. В течение семилетнего отрезка на фоне КГНП мы видим относительно благополучную динамику ИБС и ХСН, но развитие других, ассоциированных с клональным гемопоэзом состояний. Стоит обратить внимание, что пациенты в возрасте 50 лет и старше, когда в основном и обнаруживаются маркеры КГНП, в большинстве случаев мультиморбидны, что затрудняет оценку причинно-следственных связей.

При обнаружении КГНП у пациентов без гематологической патологии перед врачами встает вопрос о дальнейшей тактике ведения таких респондентов. К сожалению, клинические рекомендации по КГНП до сих пор в значительной степени отсутствуют. Сегодня можно воспользоваться расчетом индивидуальных рисков с помощью описанных выше прогностических моделей, таких как CHRS и MN-predict, которые могут сориентировать в выявлении лиц с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском трансформации клонального гемопоэза в миелоидные неоплазии. У пациентов с высоким риском прогрессирования миелолифолиферативных заболеваний целесообразно начать регулярный мониторинг показателей крови. Немаловажную роль в выборе целевой популяции для мониторинга играют мутации в генах высокого риска, множественные мутации и большая представленность клона ( $VAF \geq 10\%$ ). Оптимальные сроки для последующего клинического наблюдения неизвестны, но предлагается проводить мониторинг общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы не реже двух раз в год [17].

Наиболее актуальный клинический вопрос о том, как снизить сердечно-сосудистый риск у носителей КГНП, остается открытым. Влияние на факторы риска ССЗ в рамках первичной и вторичной профилактики, включая отказ от курения, оптимальный контроль кардиометаболических факторов риска, а также изменение диеты и регулярные физические нагрузки, представляется обоснованным.

Таким образом, можно заключить, что КГНП — своеобразный маркер биологического возраста,

имеющий определенный прогностический потенциал в отношении ряда сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых событий. На текущий момент остаются пробелы в отношении управления рисками заболеваний у пациентов с этим феноменом. По мере накопления знаний, представляется, что мы сможем получить ответы на ряд нижеперечисленных вопросов в реальной клинической практике. Каким группам населения может быть полезен скрининг на КГНП? С какой периодичностью следует проводить последующее наблюдение пациентов с КГНП, с точки зрения клинической эффективности? Какие протоколы наиболее обоснованы для носителей КГНП с известным/ранее выявленным злокачественным новообразованием? Должны ли эти протоколы отличаться от протоколов для пациентов без онкологического диагноза? Следует признать непростой тему консультирования и ведения больных с КГНП в реальной клинической практике. Оптимальным видится мультидисциплинарный подход, возможно, в контексте специализированных амбулаторных клиник в рамках превентивной персонализированной медицины [18, 19].

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда No 25-75-30010, <https://rscf.ru/project/25-75-30010/>. / The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 25-75-30010), <https://rscf.ru/project/25-75-30010/>.

#### Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Пациентами подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований. / The study was approved by the Local Ethics Committee. All patients signed informed consent for publication of data from the studies.

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

#### Список литературы / References

1. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood dna sequence. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(26):2477–2487. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1409405>
2. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9–16. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2015-03-631747>
3. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):111–121. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1701719>
4. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(26):2488–2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1408617>
5. Лясникова Е. А., Иванченко Л. Ю., Козлова С. Н. и др. Клональный гемопоэз неопределенного потенциала и хроническая сердечная недостаточность. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):6016. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6016>
6. Lyasnikova EA, Ivanchenko LY, Kozlova SN, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):6016. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6016>
7. Marshall CH, Gondek LP, Luo J, Antonarakis ES. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential in patients with solid tumor malignancies. *Cancer Res*. 2022;82(22):4107–4113. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-0985>
8. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell*. 2017;21(3):374–382.e4. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.07.010>
9. Cacic AM, Schulz FI, Germing U, et al. Molecular and clinical aspects relevant for counseling individuals with clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Front Oncol*. 2023;13. <https://doi.org/10.3389/FONC.2023.1303785>
10. Singh J, Li N, Ashrafi E, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential as a prognostic factor: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2024;8(14):3771–3784. <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2024013228>
11. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(26):2488–2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1408617>
12. Weeks LD, Niroula A, Neuberger D, et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. *NEJM Evidence*. 2023;2(5). <https://doi.org/10.1056/EVIDOA2200310>
13. Gu M, Kovilakam SC, Dunn WG, et al. Multiparameter prediction of myeloid neoplasia risk. *Nat Genet*. 2023;55(9):1523–1530. <https://doi.org/10.1038/S41588-023-01472-1>
14. Hecker JS, Hartmann L, Rivière J, et al. CHIP and hips: clonal hematopoiesis is common in patients undergoing hip arthroplasty and is associated with autoimmune disease. *Blood*. 2021;138(18):1727–1732. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2020010163>
15. Tan HSV, Jiang H, Wang SSY. Biomarkers in clonal haematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) linking

cardiovascular diseases, myeloid neoplasms and inflammation. *Ann Hematol.* 2025;104(3):1355–1366. <https://doi.org/10.1007/S00277-025-06244-X/TABLES/1>

15. Tan Y, Zhu X, Huang Y, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential is associated with incident abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025;45(7):1326–1336. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.322630>

16. Li Z, Huang W, Yin JC, et al. Comprehensive next-generation profiling of clonal hematopoiesis in cancer patients using paired tumor-blood sequencing for guiding personalized therapies. *Clin Transl Med.* 2020;10(7). <https://doi.org/10.1002/CTM2.222>

17. Петинати Н. А., Дризе Н. И. Клональное кроветворение и его роль в развитии гематологических заболеваний. *Гематология и трансфузиология.* 2021;66(4):580–592. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-580-592>

Petinati NA, Drize NI. Clonal hematopoiesis and its role in the development of hematological diseases. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2021;66(4):580–592. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-580-592>

18. Hoermann G. Clinical significance of clonal hematopoiesis of indeterminate potential in hematology and cardiovascular disease. *Diagnostics.* 2022;12(7). <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS12071613>

19. Libby P, Sidlow R, Lin AE, et al. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(4):567–577. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2019.06.007>

#### Информация об авторах:

Чебан Людмила Юрьевна — аспирант кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, врач-кардиолог клиники, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-1337-5446>;

Лясникова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, заведующая НИО кардио-рено-метаболических нарушений НИИ метаболического синдрома, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0613-829X>;

Лобода Александр Александрович — кандидат технических наук, старший научный сотрудник НИЛ компьютерного моделирования и искусственного интеллекта, Научно-исследовательский центр развития искусственного интеллекта в медицине, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0285-5841>;

Сокольникова Полина Сергеевна — врач — лабораторный генетик центральной клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7833-7840>;

Скитченко Ростислав Константинович — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник НИЛ компьютерного моделирования и искусственного интеллекта, Научно-исследовательский центр развития искусственного интеллекта в медицине, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7203-8206>;

Куулар Айлаана Александровна — аспирант кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8869-8655>;

Тав Зоя Кибар Берфин Меметовна — врач-кардиолог клиники, старший лаборант кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-3385-7228>;

Козлова Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9967-697X>;

Костарева Анна Александровна — доктор медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, академик РАН, генеральный директор, заведующий кафедрой факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, директор НИИ метаболического синдрома, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>.

#### Вклад авторов:

Чебан Л. Ю. — разработка концепции, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, перевод на английский язык, анализ материала, редактирование; Лясникова Е. А. — разработка концепции, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, анализ материала, редактирование; Костарева А. А. — разработка концепции, редактирование; Шляхто Е. В. — разработка концепции, написание текста, анализ материала, редактирование; Козлова С. Н. — написание текста, обзор литературы; Сокольникова П. С. — сбор и обработка материала, анализ материала; Куулар А. А. — сбор и обработка материала, анализ материала; Тав З. К. Б. М. — сбор и обработка материала, анализ материала; Лобода А. А. — анализ материала, биоинформатический анализ; Скитченко Р. К. — анализ материала, биоинформатический анализ.

**Authors information:**

Lyudmila Yu. Cheban, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education; Cardiologist, Clinic, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-1337-5446>;

Elena A. Lyasnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education; Head of the Cardio-Reno-Metabolic Disorders Research Unit, Metabolic Syndrome Research Institute, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0613-829X>;

Alexander A. Loboda, PhD of Technical Sciences, Senior Researcher, Computer Modeling and Artificial Intelligence Laboratory, Research Center for the Development of Artificial Intelligence in Medicine, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0285-5841>;

Polina S. Sokolnikova, Laboratory Geneticist, Central Clinical Diagnostic Laboratory, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7833-7840>;

Rostislav K. Skitchenko, PhD of Biological Sciences, Junior Researcher, Computer Modeling and Artificial Intelligence Laboratory, Research Center for the Development of Artificial Intelligence in Medicine, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7203-8206>;

Aylaana A. Kuular, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8869-8655>;

Zoia Kibar Berfin M. Tav, Cardiologist, Clinic; Senior Laboratory Assistant, Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-3385-7228>;

Svetlana N. Kozlova, DSc, Professor, Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9967-697X>;

Anna A. Kostareva, DSc, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics; Professor, Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>;

Evgeny V. Shlyakhto, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences; General Director; Head of the Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education; Director of the Metabolic Syndrome Research Institute, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>.

Shlyakhto E. V. — conceptualization, writing original draft, formal analysis, editing; Kozlova S. N. — writing original draft, literature review; Sokolnikova P. S. — data curation, formal analysis; Kuular A. A. — data curation, formal analysis; Tav Z. K. B. M. — data curation, formal analysis; Loboda A. A. — formal analysis, bioinformatic analysis; Skitchenko R. K. — formal analysis, bioinformatic analysis.

---

Поступила в редакцию / Received: 03.11.2025

Принята к публикации / Accepted: 15.01.2026

---

**Contribution of the authors:**

Cheban L. Yu. — conceptualization, writing original draft, data curation, literature review, translation, formal analysis, editing; Lyasnikova E. A. — conceptualization, writing original draft, data curation, literature review, formal analysis, editing; Kostareva A. A. — conceptualization, editing;