

Обзор
УДК 616.4
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-179-190>

Миелодиспластический синдром: эпидемиология и эпигенетические нарушения

П. В. Липилкин^{1,2}, Е. Д. Кулаева³, А. Н. Зельцер¹, С. В. Морданов¹, Ю. В. Шатохин¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Донской государственный технический университет, Ростов-на-Дону, Россия

³ Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Липилкин Павел Викторович, leeletter@ro.ru

Аннотация. Миелодиспластический синдром – группа миелоидных новообразований, возникающих от воздействия повреждающих факторов на плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки, в основе которых лежат соматические мутации, что приводит к формированию клонального кроветворения. Из эпидемиологических данных известно, что пожилой возраст, мужской пол и курение сами по себе являются независимыми факторами риска возникновения миелодиспластического синдрома. Эти факторы могут потенцировать возникновение мутаций в геноме. При этом у молодых людей и детей миелодиспластический синдром является прямым следствием генетических нарушений. Существует предположение, что гены эпигенетических регуляторов подвержены частым мутациям. Хроматин злокачественных клеток приобретает эпигенетические аномалии, влияющие на резистентность опухолей, что объясняет их ответ на лечение препаратами с эпигенетической направленностью действия в сочетании с другими видами терапии. Эпигенетические исследования оказали влияние на понимание молекулярных основ этиологии, патогенеза и закономерностей трансформации миелодиспластического синдрома в острый миелоидный лейкоз, но неизвестно, какие гены эпигенетической регуляции являются наиболее клинически значимыми для их использования в лабораторной диагностике. Несмотря на множество регистрируемых при миелодиспластическом синдроме мутаций в эпигенетических регуляторах, создание на их основе прогностических моделей требует детального исследования, включающего в себя не только анализ частоты встречаемости таких мутаций, но и установление взаимосвязи с клинически значимыми исходами. Целью данного обзора литературы является анализ эпидемиологии миелодиспластического синдрома и основных молекулярно-эпигенетических нарушений при нём.

Ключевые слова: обзор, миелодиспластический синдром, эпидемиология, эпигенетика

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Липилкин П. В., Кулаева Е. Д., Зельцер А. Н., Морданов С. В., Шатохин Ю. В. Миелодиспластический синдром: эпидемиология и эпигенетические нарушения. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):179-190. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-179-190.

Myelodysplastic syndrome: epidemiology, diagnostics and epigenetic disorders

P. V. Lipilkin^{1,2}, E. D. Kulaeva³, A. N. Zeltser¹, S. V. Mordanov¹, Yu. V. Shatokhin¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia

³ Southern Federal University, Research Institute of Biology, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Pavel V. Lipilkin, leeletter@ro.ru

Abstract. Myelodysplastic syndrome is a group of myeloid neoplasms that arise from the action of damaging factors on hematopoietic stem cells, which are based on somatic mutations, which leads to the formation of clonal hematopoiesis. We know from epidemiological data that old age, male gender, and smoking are in themselves independent risk factors for myelodysplastic syndrome. These factors can potentiate the occurrence of mutations in the genome. In young people and children, myelodysplastic syndrome is a direct consequence of genetic abnormalities. There is an assumption that epigenetic regulatory genes are subject to frequent mutations. The chromatin of malignant cells acquires epigenetic abnormalities affecting tumor resistance, which explains their response to treatment with epigenetic drugs in combination with other therapies. The appearance of new mutations potentiates hematopoiesis, which is accompanied by the shutdown of apoptosis and the transformation of myelodysplastic syndrome into acute myeloid leukemia. It is suggested that mutations in the genes of epigenetic regulators have functional effects on pluripotent hemopoietic stem cells. Epigenetic profiling of patients had a significant impact on understanding the molecular basis of etiology, pathogenesis, and patterns of transformation of myelodysplastic syndrome into acute myeloid leukemia, but it is not known which genes are the most clinically significant for their final use in laboratory diagnostics and targeted hypomethylating therapy. Despite

the multitude of mutations in epigenetic regulators in myelodysplastic syndrome, the creation of prognostic models based on them requires a detailed study that includes not only analysis of the frequency of such mutations, but also the establishment of a relationship with clinically significant outcomes. The aim of this review is to study the prevalence of the mutational status of epigenetic regulation in patients with myelodysplastic syndrome.

Keywords: review, myelodysplastic syndrome, epidemiology, epigenetics

Financing: The study did not have sponsorship

For citation: Lipilkin P. V., Kulaeva E. D., Zeltser A. N., Mordanov S. V., Shatokhin Yu. V. Myelodysplastic syndrome: epidemiology, diagnostics and epigenetic disorders. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):179-190. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-179-190.

Эпидемиология МДС, факторы риска

На сегодняшний день в Российской Федерации наблюдается недостаток эпидемиологических данных о миелодиспластическом синдроме (МДС). В зарубежных данных, на основании которых можно охарактеризовать это заболевание, имеются как сопоставимые, так и противоречивые данные.

В исследованиях, несмотря на случаи «омоложения» МДС, основная часть пациентов с медианой возраста в 65 лет (32–88) [1,2]. Мужчины болеют чаще женщин в 1,7 раз [3]. Данные регистра SEER Национального института онкологии (NCI, США) показывают, что расчётная заболеваемость МДС увеличивается от 0,7 на 100 000 населения в возрасте 60 лет до 20,8–36,3/100,000 после возраста 70 лет [4]. Существует пятикратная разница в риске возникновения МДС между возрастом 60 и 80 лет, но в любом возрасте МДС чаще возникает у мужчин, чем у женщин (4,5 против 2,7 на 100 000 населения) [5].

Исследование Aul C. и соавт. утвердило, что точное количество людей с МДС неизвестно из-за отсутствия государственных реестров [6]. По оценкам ежегодно в США регистрировалось от 10 000 до 20 000 новых случаев заболевания. Спустя некоторое время был проведён анализ заболеваемости в Дюссельдорфе с разделением пациентов согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 года [7]. Средний возраст пациентов с МДС составлял 72 года, и только 5,8% пациентов были моложе 50 лет. При этом самый низкий зарегистрированный возраст — 30 лет (0,4/100 000), а самый высокий принадлежал группе от 80 до 90 лет (31,3 / 100 000) [8]. В исследовании Strom S. и соавт. были представлены данные по детской заболеваемости до уровня 0,01 на 100 000 населения, что составляло 4% от всех гематологических раковых заболеваний у детей [9].

Обзор данных Великобритании до 2013 г. выявил колебания заболеваемости МДС в зависимости от численности населения и используемых для расчета показателей регистра [10]. Например, при использовании стандарта регистра заболеваемости для населения 1996 г. показатель заболеваемости составлял 1,67 на 100 000 населения; при использовании европейского стандарта 2013 г. с включением МДС в группу онкологических заболеваний, показатель составлял уже 4,4 на 100 000 населения [11]. Это говорит о том, что некоторые случаи МДС регулярно не выявляются и реальная заболеваемость выше.

Регистрировалась корреляция между случаями МДС и профессиональным воздействием бензола, пестицидов и гербицидов [12,13,14,15], причём связь с воздействием данных веществ возрастала с увеличением

интенсивности и количества лет профессионального воздействия.

Установлена ассоциация между курением сигарет и МДС, так как табачный дым представляет собой источник непрофессионального воздействия бензола [16, 17]. Было продемонстрировано, что курение связано с хромосомными абберациями, такими как делеции 5q и 7q [18]. Однако результаты метаанализов были противоречивы [19,20], поэтому на данный момент нельзя говорить о причинно-следственных связях между курением и случаями МДС.

МДС не считается семейным или врожденным. Редкие семейные случаи были зарегистрированы в связи с делецией 5q или 7q, а также со случаями семейных тромбоцитарных расстройств [21, 22].

Не установлено различий в заболеваемости МДС в зависимости от расовой и географической принадлежности. Хотя в странах Азии по сравнению с европейской популяцией МДС заболевают в более раннем возрасте, но реже встречается делеция 5q и чаще трисомия 8 хромосомы [23,24,25,26,27].

Таким образом, развитию МДС предшествует воздействие определённых факторов на плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки (ПГСК). Из эпидемиологических данных можно сделать вывод о том, что пожилой возраст, мужской пол и курение сами по себе являются независимыми факторами риска возникновения МДС. При этом у молодых людей и детей МДС является прямым следствием генетических аббераций.

Клиническая и лабораторная диагностика МДС

Диагностика проводится с исключением таких гематологических нарушений, как идиопатическая цитопения (ICUS), идиопатическая дисплазия костного мозга (IDUS), клонального гемопоэза неопределённого потенциала (CHIP) и клональной цитопении (CCUS) (табл. 1) [28,29,30].

Цитогенетические аномалии являются важными маркерами МДС и в 1997 г. были включены как прогностические баллы в шкалу IPSS [31]. В дальнейшем цитогенетические нарушения появились в обновлённом варианте шкалы IPSS-IPSS-R и были подразделены на пять групп риска (табл. 2) [32].

Исследования показывают неблагоприятный исход у пациентов, связанный с анеуплоидиями [33] в сравнении с абберациями [34]. Также цитогенетическая оценка в IPSS-R служит дополнительным оценочным фактором для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [35, 36]. Но цитогенетические нарушения и их эволюция не являются клиническим инструментом оценки динамики развития МДС [37].

Таблица / Table 1

Диагностические критерии миелодиспластического синдрома
Diagnostic criteria for myelodysplastic syndrome

Критерий / Criterion	Характеристика / Characteristic
Обязательный / Obligatory	1) регистрируемые более 6 месяцев цитопении (снижение показателя гемоглобина ниже 100г\л, абсолютное число нейтрофилов менее $1,8 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитопения ниже $100 \times 10^9/\text{л}$), при условии отсутствия другой патологии как гематологической, так и не гематологической; 2) дисплазия не менее 10% во всех или в отдельном эритроидном, гранулоцитарном и мегакариоцитарном ростках костного мозга, или 15% кольцевых форм сидеробластов, или 5–19% бластных клеток. <i>1) recorded more than 6 months of cytopenia (decrease in hemoglobin below 100 g/l, the absolute number of neutrophils less than $1,8 \times 10^9/\text{l}$ and/or thrombocytopenia below $100 \times 10^9/\text{l}$), provided there is no other pathology, both hematological and not hematologic; 2) dysplasia accounts for at least 10% of all cells of erythroid, granulocytic, megakaryocytic germs or 15% of the ring forms of sideroblasts, or 5–19% of blast cells.</i>
Дополнительные / Other	3) обнаружение цитогенетических нарушений (–7 или del(7q); t(11;16)(q23;p13.3); –5 или del(5q); t(3;21)(q26.2;q22.1); i(17q) или t(17p) t(1;3)(p36.3;q21.1); –13 или del(13q); t(2;11)(p21;q23); del(11q); inv(3)(q21q26.2); del(12p) или t(12p); t(6;9)(p23;q34); del(9q); idic(X)(q13)); 4) генетические маркеры. <i>3) detection of cytogenetic disorders (–7 or del(7q); t(11;16)(q23;p13.3); –5 or del(5q); t(3;21)(q26.2;q22.1); i(17q) or t(17p); t(1;3)(p36.3;q21.1); –13 or del(13q); t(2;11)(p21;q23); del(11q); inv(3)(q21q26.2); del(12p) or t(12p); t(6;9)(p23;q34); del(9q); idic(X)(q13)); 4) genetic markers.</i>

Таблица / Table 2

Цитогенетические аномалии при миелодиспластическом синдроме
Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndrome

Риск IPSS-R / IPSS-R risk categories	Аномалии кариотипа / Karyotype abnormalities
Очень низкий / Very good	Одиночные del 11q, -Y Single del 11q, -Y
Низкий / Good	Одиночные del 5q, 12p, 20q или двойные, включая del 5q / Single del 5q, 12p, 20q or double, including del 5q
Промежуточный / Intermediate	Одиночные del 7q, +8, изохромосома 17q, +19 или любые другие двойные / Single del 7q, +8, isochromosome 17q, +19, or any other double
Высокий / Poor	Одиночные инверсии в 3 хромосоме, транслокации и делеции 3q, -7, а также двойные, включая -7/делецию 7q и комплексные / Single inversions in chromosome 3, translocations and deletions 3q, -7, also double, including -7/deletion 7q and complex deletions
Очень высокий / Very poor	Более трёх комплексных аномалий / More than 3 complex abnormalities

Прогностическая шкала WPSS отличается от IPSS-R, принимая во внимание наличие потребности в переливании компонентов крови [38, 39]. Именно WPSS включает в себя динамический подход в контроле МДС. Хотя IPSS-R и WPSS неразличны в точности прогноза выживаемости и трансформации МДС в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [40,41].

Специфическая шкала для пациентов МДС низкого риска (LR-PSS) опирается на анализ тромбоцитопении и возраста [42]. В этой шкале все цитогенетические нарушения противопоставляются нормальному кариотипу и del (5q) как неблагоприятные [34]. Степень изменения моносомного кариотипа связана с уменьшением общей выживаемости [43]. Но другое исследование показало [44], что комплексный кариотип, хотя и

обнаруживается при МДС, но не характеризует риск трансформации в ОМЛ.

Равнозначным недостатком всех прогностических шкал является отсутствие учёта и интерпретации соматических мутаций, наличие которых может быть дополнительным фактором, влияющим на клиническое течение и прогноз МДС [45].

Эпигенетическая характеристика МДС

Хроматин злокачественных клеток приобретает эпигенетические аномалии (например, aberrantное метилирование ДНК [46]), влияющие на устойчивость опухолей [47], что объясняет их ответ на лечение препаратами с эпигенетической направленностью действия в сочетании с другими видами терапии [48]. Обратимость эпигенетических нарушений и результаты

терапии ингибиторами метилирования ДНК стали аргументами в пользу разработки препаратов, направленных на эпигенетические регуляторы [49,50].

В настоящее время гены, в которых при МДС возникают мутации, могут быть сгруппированы в категории в зависимости от их функциональной роли: нарушения сплайсинга РНК, метилирования ДНК, модификации гистонов, регуляции транскрипции и нарушения регуляции пути Ras (Rat sarcoma) [51]. Из вышеизложенного к эпигенетической регуляции имеют отношение гены, ответственные за метилирование ДНК и модификацию хроматина.

DNMT3A

DNMT3A (ДНК-метилтрансфераза 3A) — ген, кодирующий белок, который осуществляет *de novo* метилирование как в уникальных последовательностях, так и в повторяющихся элементах, а также метилирует линкерную ДНК между нуклеосомами и восстанавливает паттерн метильных меток в гемиметилированной ДНК после репликации [52]. Соматические мутации в DNMT3A наблюдаются при МДС (регистрируются в 20–30% случаев [53]). Также известно, что мутации в DNMT3A могут быть фактором трансформации МДС в ОМЛ [54]. Одной из распространённых соматических мутаций в данном гене является замена 2645G>A (R882H) в 23 экзоне [55], приводящая к нарушению функции деметилазы. Мутация R882H потенциально влияет на «предпочтение» DNMT3A различных CpG-фланкирующих последовательностей для связывания: по сравнению с DNMT3A дикого типа мутантный фермент демонстрирует «предпочтение» метилированию мотива CG (G/A) по сравнению с мотивом CG (T/C) в качестве субстрата, что коррелирует с aberrантным метилированием ДНК и изменённой экспрессией генов [56]. Драйверная мутация R882H в гене DNMT3A может быть выбрана для оценки прогноза течения заболевания и клональной эволюции МДС [57]. Однако данных, где продемонстрировано использование мутации R882H в гене DNMT3A как клинического инструмента, ещё не представлено и исследования носят транслационный характер.

TET2 и IDH1/2

TET2 (Метилцитозиндиоксигеназа 2 семейства TET) опосредует превращение 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин, вызывающее функциональное деметилирование. Потеря функции белка TET2 вызывает локальное гиперметилирование, а при появлении мутаций в генах IDH1/2 увеличивается продукция D-2-гидроксиглутарата [58]. Это повышает экспрессию HIF-1α (фактор, индуцируемый гипоксией), способствующего ангиогенезу за счёт взаимодействия с проангиогенным фактором VEGF (фактор роста эндотелия сосудов).

Мутации в IDH2 при МДС могут сочетаться с мутациями в генах DNMT3A, ASXL1 и SRSF2 и ассоциированы с низкой общей выживаемостью, особенно при нахождении в кодоне 172 [59]. Однако эти данные требуют поправки на низкую частоту детекции мутации в IDH2 при МДС (<5%).

Влияние мутаций TET2 на выживаемость пациентов неоднозначно. Моноаллельные мутации TET2 с нормальным кариотипом связаны с плохим прогнозом, однако когортные исследования демонстрируют, что мутации в данном гене скорее не влияют на выживаемость [60], а являются

сопутствующим признаком благоприятного ответа на гипометилирующую терапию [61,62].

ASXL1

ASXL1 (белок, аналогичный белку дополнительных половых гребней *Drosophila*) — белок группы Polycomb, который осуществляет рекрутирование комплекса PRC2 (белка-регулятора хроматина) в гистоны и удаляет моноубиквитиновую метку гистона H2A в лизине 119 [63]. Мутации в гене ASXL1 являются драйверными для развития МДС, поскольку они способствуют миелоидной трансформации путем потери PRC2 [64].

Мутации ASXL1 [65] связаны со снижением общей выживаемости даже при применении гипометилирующей терапии [66]. При МДС мутации в ASXL1 часто сосуществуют с мутацией SETBP1. Мутации ASXL1 и SETBP1 ассоциированы с клональной эволюцией МДС [67, 68]. Ингибирование функции ASXL1 приводит к потере гистоновых меток H3K27me3, приводя к увеличению экспрессии протоонкогенов [69]. Роль ASXL1 также заключается в рекрутировании комплекса Polycomb в локусы генов HOXA (определяют рост и дифференцировку клеток). Нарушение этого процесса приводит к плюрипотентные клетки костного мозга в состояние злокачественной трансформации [70].

UTX

Ген UTX или ген лизин (K)-специфической деметилазы 6A (KDM6A) является диоксигеназой семейства JumonjiC (JmjC) и кодирует H3K27-деметилазу [71]. UTX регулирует метилирование гистонов, и мутация в гене данного белка наблюдается у 1% пациентов с МДС, но прогностическое влияние мутаций в UTX неясно. Известно, что белок UTX (KDM6A) может быть мишенью для селективных ингибиторов гистондеметилаз GSKJ1 и GSKJ4 в исследованиях *in vitro* [72].

Соматические мутации эпигенетических регуляторов при МДС и их использование для диагностических и прогностических тестов

Прогноз выживаемости пациента с МДС на основе определения эпигенетических aberrаций, например, соматических мутаций TET2 и DNMT3A идентифицирует пациентов с низкой общей выживаемостью после ТКС [73]. То есть эпигенетические маркеры могут быть инструментом прогноза продолжительности ремиссии.

Число соматических мутаций при МДС в различных эпигенетических регуляторах (табл. 3) довольно значительно, при этом создание диагностических и прогностических тестов на основе анализа мутаций в эпигенетических регуляторах является сложным процессом. Это связано с комплексом следующих причин:

- 1) Невозможность выявить преобладающую мутацию (мутации). Это справедливо для генов EZH2 и UTX, при анализе соматических мутаций, в которых наблюдается их большое число без выделения наиболее часто встречающихся одной или нескольких мутаций;

- 2) Низкая частота встречаемости преобладающей мутации. Это играет роль при исследовании таких генов-кандидатов, как IDH1/2: даже часто регистрируемая мутация R140Q в IDH2 имеет низкую вероятность встречаемости на небольших выборках [74];

3) Противоречивые данные касательно влияния мутации на прогноз. Этот пункт применим к мутациям в TET2, которые часто встречаются при МДС, но прогностическое значение даже распространенных мутаций остается неоднозначным и трактуется от исследования к исследованию по-разному [72,75,76,77,78].

Поэтому создание эпигенетических тестов для диагностики и оценки прогноза у пациентов с МДС является нетривиальной задачей, требующей анализа большого числа генов, так или иначе влияющих на генетические и метаболические особенности злокачественных клеток.

Заключение

Таким образом наиболее вероятными факторами риска МДС являются пожилой возраст (старше 60 лет),

мужской пол и табакокурение. Эти факторы риска являются неспецифичными для любых генетических мутаций. При этом МДС без выявленных цитогенетических изменений может характеризоваться рядом генных мутаций в эпигенетических регуляторах, ответственных за модификацию хроматина и метилирование ДНК. Часто мутируют такие гены, как DNMT3A, TET2, IDH1/2, ASXL1 и UTX, и эти мутации связаны с трансформацией МДС в ОМЛ.

Несмотря на широкий спектр регистрируемых при МДС мутаций в эпигенетических регуляторах, создание прогностических моделей требует детального исследования, включающего в себя не только анализ частоты встречаемости мутаций в указанных выше генах

Таблица / Table 3

Наиболее изученные соматические мутации и их частота у пациентов с миелодиспластическим синдромом Best studied somatic mutations and their frequency in patients with myelodysplastic syndrome

Функция гена / Gene function	Ген / Gene	Локализация в хромосоме / Chromosome location	Мутация; эффект / Mutation; effect	Частота встречае- мости при МДС, % / Frequency in MDS, %	Встречается в здоровой популяции / Occurrence in a healthy population	Снижение общей выжи- ваемости / Reducing overall survival rate
ДНК метили- рование / DNA methylation	DNMT3A	2p23	Миссенс; доминирую- щий отрицательный / Missense; Predominant negative	<30	+	+-
	TET 2	4q24	Нонсенс/ делеции и инсерции; нефункци- ональный домен / Nonsense/ deletions and insertions; dysfunctional domain	20-30	+	-
	IDH1	2q33.3	Миссенс; измененная функция / Missense; changed function	<5	-	+
	IDH 2	15q26.1	Миссенс; измененная функция / Missense; changed function		-	-
Модификация гистонов / Histone modification	ASXL1	20q11	Нонсенс/ делеции и инсерции; доминиру- ющий отрицательный / Nonsense/ deletions and insertions; Predominant negative	20	-	+
	EZH2	7q35-36	Миссенс в SET- домене; нарушение функции / Missense in SET- domain; Loss of function	10	-	+-
	UTX	Xp11.3	Миссенс-мутации; измененная функция / Missense; changed function	1	-	-

у пациентов, но и установление взаимосвязи с клинически значимыми исходами и имеющимися на сегодня прогностическими шкалами. Но данные исследований в таком направлении остаются ограниченными.

Нет достоверных сведений о том, на каких этапах МДС возможно производить эпигенетический анализ и как это влияет на выбор тактики терапии и результаты терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sweeney MR, Applebaum KM, Arem H, Braffett BH, Poynter JN, Robien K. Medical Conditions and Modifiable Risk Factors for Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(9):1502-1517. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0106.
2. Rydén J, Edgren G, Karimi M, Walldin G, Tobinsson M, et al. Male sex and the pattern of recurrent myeloid mutations are strong independent predictors of blood transfusion intensity in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2019;33(2):522-527. DOI: 10.1038/s41375-018-0256-0.
3. van Spronsen MF, Westers TM, Lissenberg-Witte BI, Wondergem M, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA. The non-erythroid myeloblast count rule in myelodysplastic syndromes: fruitful or futile? *Haematologica.* 2019;104(12):e547-e550. DOI: 10.3324/haematol.2018.212563.
4. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 2012;125(7 Suppl):S2-5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.04.014.
5. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer.* 2007;109(8):1536-42. DOI: 10.1002/cncr.22570.
6. Aul C, Giagounidis A, Germing U. Epidemiological features of myelodysplastic syndromes: results from regional cancer surveys and hospital-based statistics. *Int J Hematol.* 2001;73(4):405-410. DOI: 10.1007/BF02994001.
7. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* IARC Press, Lyon. 2008
8. Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2004;89(8):905-10. PMID: 15339672.
9. Strom SS, Vélez-Bravo V, Estey EH. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol.* 2008;45(1):8-13. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2007.10.003.
10. Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2014;124(18):2793-803. DOI: 10.1182/blood-2014-04-522136.
11. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood.* 2008;112(1):45-52. DOI: 10.1182/blood-2008-01-134858.
12. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood.* 2005;105(7):2664-70. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3426.
13. Hayes RB, Yin SN, Dosemeci M, Li GL, Wacholder S, et al. Mortality among benzene-exposed workers in China. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 6(Suppl 6):1349-52. DOI: 10.1289/ehp.961041349.

REFERENCES

1. Sweeney MR, Applebaum KM, Arem H, Braffett BH, Poynter JN, Robien K. Medical Conditions and Modifiable Risk Factors for Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(9):1502-1517. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0106.
2. Rydén J, Edgren G, Karimi M, Walldin G, Tobinsson M, et al. Male sex and the pattern of recurrent myeloid mutations are strong independent predictors of blood transfusion intensity in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2019;33(2):522-527. DOI: 10.1038/s41375-018-0256-0.
3. van Spronsen MF, Westers TM, Lissenberg-Witte BI, Wondergem M, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA. The non-erythroid myeloblast count rule in myelodysplastic syndromes: fruitful or futile? *Haematologica.* 2019;104(12):e547-e550. DOI: 10.3324/haematol.2018.212563.
4. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 2012;125(7 Suppl):S2-5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.04.014.
5. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer.* 2007;109(8):1536-42. DOI: 10.1002/cncr.22570.
6. Aul C, Giagounidis A, Germing U. Epidemiological features of myelodysplastic syndromes: results from regional cancer surveys and hospital-based statistics. *Int J Hematol.* 2001;73(4):405-410. DOI: 10.1007/BF02994001.
7. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* IARC Press, Lyon. 2008
8. Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2004;89(8):905-10. PMID: 15339672.
9. Strom SS, Vélez-Bravo V, Estey EH. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol.* 2008;45(1):8-13. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2007.10.003.
10. Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2014;124(18):2793-803. DOI: 10.1182/blood-2014-04-522136.
11. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood.* 2008;112(1):45-52. DOI: 10.1182/blood-2008-01-134858.
12. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood.* 2005;105(7):2664-70. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3426.
13. Hayes RB, Yin SN, Dosemeci M, Li GL, Wacholder S, et al. Mortality among benzene-exposed workers in China. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 6(Suppl 6):1349-52. DOI: 10.1289/ehp.961041349.

14. Nisse C, Lorthois C, Dorp V, Eloy E, Haguenoer JM, Fenaux P. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study. *Leukemia*. 1995;9(4):693-9. PMID: 7723405.
15. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia*. 2005;19(11):1912-8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403945.
16. Goldberg H, Lusk E, Moore J, Nowell PC, Besa EC. Survey of exposure to genotoxic agents in primary myelodysplastic syndrome: correlation with chromosome patterns and data on patients without hematological disease. *Cancer Res*. 1990;50(21):6876-81. PMID: 2208156.
17. Brownson RC, Novotny TE, Perry MC. Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1993;153(4):469-75. PMID: 8435026.
18. Björk J, Albin M, Mauritzson N, Strömberg U, Johansson B, Hagmar L. Smoking and myelodysplastic syndromes. *Epidemiology*. 2000;11(3):285-91. DOI: 10.1097/00001648-200005000-00010.
19. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, Preudhomme C, Fontaine B, et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br J Haematol*. 2001;112(4):927-35. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02645.x.
20. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*. 2010;34(1):1-5. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.08.006.
21. Gao Q, Horwitz M, Roulston D, Hagos F, Zhao N, et al. Susceptibility gene for familial acute myeloid leukemia associated with loss of 5q and/or 7q is not localized on the commonly deleted portion of 5q. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000;28(2):164-72. PMID: 10825001.
22. Buijs A, Poddighe P, van Wijk R, van Solinge W, Borst E, et al. A novel CBFA2 single-nucleotide mutation in familial platelet disorder with propensity to develop myeloid malignancies. *Blood*. 2001;98(9):2856-8. DOI: 10.1182/blood.v98.9.2856.
23. Lv L, Lin G, Gao X, Wu C, Dai J, et al. Case-control study of risk factors of myelodysplastic syndromes according to World Health Organization classification in a Chinese population. *Am J Hematol*. 2011;86(2):163-9. DOI: 10.1002/ajh.21941.
24. Kumar B, Chandran B. KSHV Entry and Trafficking in Target Cells-Hijacking of Cell Signal Pathways, Actin and Membrane Dynamics. *Viruses*. 2016;8(11):305. DOI: 10.3390/v8110305.
25. Copley GB, Schnatter AR, Armstrong TW, Irons RD, Chen M, et al. Hospital-Based Case-Control Study of MDS Subtypes and Benzene Exposure in Shanghai. *J Occup Environ Med*. 2017;59(4):349-355. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000952.
26. Qu S, Xu Z, Zhang Y, Qin T, Zhang T, et al. Impacts of cytogenetic categories in the Revised International Prognostic Scoring System on the prognosis of primary myelodysplastic syndromes: results of a single-center study. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(5):940-6. DOI: 10.3109/10428194.2011.634049.
27. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Misumi M, Kuendgen A, et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2005;106(8):2633-40. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0040.
14. Nisse C, Lorthois C, Dorp V, Eloy E, Haguenoer JM, Fenaux P. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study. *Leukemia*. 1995;9(4):693-9. PMID: 7723405.
15. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia*. 2005;19(11):1912-8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403945.
16. Goldberg H, Lusk E, Moore J, Nowell PC, Besa EC. Survey of exposure to genotoxic agents in primary myelodysplastic syndrome: correlation with chromosome patterns and data on patients without hematological disease. *Cancer Res*. 1990;50(21):6876-81. PMID: 2208156.
17. Brownson RC, Novotny TE, Perry MC. Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1993;153(4):469-75. PMID: 8435026.
18. Björk J, Albin M, Mauritzson N, Strömberg U, Johansson B, Hagmar L. Smoking and myelodysplastic syndromes. *Epidemiology*. 2000;11(3):285-91. DOI: 10.1097/00001648-200005000-00010.
19. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, Preudhomme C, Fontaine B, et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br J Haematol*. 2001;112(4):927-35. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02645.x.
20. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*. 2010;34(1):1-5. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.08.006.
21. Gao Q, Horwitz M, Roulston D, Hagos F, Zhao N, et al. Susceptibility gene for familial acute myeloid leukemia associated with loss of 5q and/or 7q is not localized on the commonly deleted portion of 5q. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000;28(2):164-72. PMID: 10825001.
22. Buijs A, Poddighe P, van Wijk R, van Solinge W, Borst E, et al. A novel CBFA2 single-nucleotide mutation in familial platelet disorder with propensity to develop myeloid malignancies. *Blood*. 2001;98(9):2856-8. DOI: 10.1182/blood.v98.9.2856.
23. Lv L, Lin G, Gao X, Wu C, Dai J, et al. Case-control study of risk factors of myelodysplastic syndromes according to World Health Organization classification in a Chinese population. *Am J Hematol*. 2011;86(2):163-9. DOI: 10.1002/ajh.21941.
24. Kumar B, Chandran B. KSHV Entry and Trafficking in Target Cells-Hijacking of Cell Signal Pathways, Actin and Membrane Dynamics. *Viruses*. 2016;8(11):305. DOI: 10.3390/v8110305.
25. Copley GB, Schnatter AR, Armstrong TW, Irons RD, Chen M, et al. Hospital-Based Case-Control Study of MDS Subtypes and Benzene Exposure in Shanghai. *J Occup Environ Med*. 2017;59(4):349-355. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000952.
26. Qu S, Xu Z, Zhang Y, Qin T, Zhang T, et al. Impacts of cytogenetic categories in the Revised International Prognostic Scoring System on the prognosis of primary myelodysplastic syndromes: results of a single-center study. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(5):940-6. DOI: 10.3109/10428194.2011.634049.
27. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Misumi M, Kuendgen A, et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2005;106(8):2633-40. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0040.

28. Patnaik MM, Hanson CA, Sulai NH, Hodnefield JM, Knudson RA, et al. Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts. *Blood*. 2012;119(24):5674-7. DOI: 10.1182/blood-2012-03-415356.
29. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, et al. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2016;128(16):2096-2097. DOI: 10.1182/blood-2016-07-728766.
30. Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):548-53. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02151.x.
31. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88. Erratum in: *Blood* 1998;91(3):1100. PMID: 9058730.
32. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
33. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4791-7. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.0259.
34. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, et al. Monosomal karyotype in MDS: explaining the poor prognosis? *Leukemia*. 2013;27(10):1988-95. DOI: 10.1038/leu.2013.187.
35. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, Shulman HM, Gyurkocza B, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood*. 2012;120(7):1398-408. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423046.
36. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(13):1753-1762. DOI: 10.1182/blood-2016-06-724500.
37. Lamarque M, Raynaud S, Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, et al. The revised IPSS is a powerful tool to evaluate the outcome of MDS patients treated with azacitidine: the GFM experience. *Blood*. 2012;120(25):5084-5. DOI: 10.1182/blood-2012-09-453555. Erratum in: *Blood*. 2014;123(26):4152. PMID: 23243156.
38. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. 2016;91(1):76-89. DOI: 10.1002/ajh.24253.
39. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96(10):1433-40. DOI: 10.3324/haematol.2011.044602.
40. Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, Schanz J, Sanz G, et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia*. 2015;29(7):1502-13. DOI: 10.1038/leu.2015.55.
28. Patnaik MM, Hanson CA, Sulai NH, Hodnefield JM, Knudson RA, et al. Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts. *Blood*. 2012;119(24):5674-7. DOI: 10.1182/blood-2012-03-415356.
29. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, et al. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2016;128(16):2096-2097. DOI: 10.1182/blood-2016-07-728766.
30. Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):548-53. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02151.x.
31. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88. Erratum in: *Blood* 1998;91(3):1100. PMID: 9058730.
32. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
33. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4791-7. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.0259.
34. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, et al. Monosomal karyotype in MDS: explaining the poor prognosis? *Leukemia*. 2013;27(10):1988-95. DOI: 10.1038/leu.2013.187.
35. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, Shulman HM, Gyurkocza B, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood*. 2012;120(7):1398-408. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423046.
36. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(13):1753-1762. DOI: 10.1182/blood-2016-06-724500.
37. Lamarque M, Raynaud S, Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, et al. The revised IPSS is a powerful tool to evaluate the outcome of MDS patients treated with azacitidine: the GFM experience. *Blood*. 2012;120(25):5084-5. DOI: 10.1182/blood-2012-09-453555. Erratum in: *Blood*. 2014;123(26):4152. PMID: 23243156.
38. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. 2016;91(1):76-89. DOI: 10.1002/ajh.24253.
39. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96(10):1433-40. DOI: 10.3324/haematol.2011.044602.
40. Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, Schanz J, Sanz G, et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia*. 2015;29(7):1502-13. DOI: 10.1038/leu.2015.55.

41. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22(3):538-43. DOI: 10.1038/sj.leu.2405070.
42. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008;113(6):1351-61. DOI: 10.1002/cncr.23697.
43. Valcárcel D, Ademà V, Solé F, Ortega M, Nomdedeu B, et al. Complex, not monosomal, karyotype is the cytogenetic marker of poorest prognosis in patients with primary myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):916-22. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6073.
44. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016;128(7):902-10. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700054.
45. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jädersten M, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood*. 2015;126(2):233-41. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633537.
46. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*. 2012;150(1):12-27. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.013.
47. Тигунцев В.В., Иванова С.А., Серебров В.Ю., Бухарева М.Б. Малые некодирующие РНК как перспективные биомаркеры: биогенез и терапевтические стратегии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(2):112-126. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-2-112-126>
48. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Семочкин С.В., Афанасьев Б.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых (2015 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1-54):1-32. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1(Прил.4)
49. Audia JE, Campbell RM. Histone Modifications and Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(4):a019521. DOI: 10.1101/cshperspect.a019521.
50. Pujadas E, Feinberg AP. Regulated noise in the epigenetic landscape of development and disease. *Cell*. 2012;148(6):1123-31. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.045.
51. Jhanwar SC. Genetic and epigenetic pathways in myelodysplastic syndromes: A brief overview. *Adv Biol Regul*. 2015;58:28-37. DOI: 10.1016/j.jbior.2014.11.002.
52. Berenstein R, Blau IW, Kar A, Cay R, Sindram A, et al. Comparative examination of various PCR-based methods for DNMT3A and IDH1/2 mutations identification in acute myeloid leukemia. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33(1):44. DOI: 10.1186/1756-9966-33-44.
53. Ewalt M, Galili NG, Mumtaz M, Churchill M, Rivera S, et al. DNMT3a mutations in high-risk myelodysplastic syndrome parallel those found in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2011;1(3):e9. DOI: 10.1038/bcj.2011.7.
54. Lin ME, Hou HA, Tsai CH, Wu SJ, Kuo YY, et al. Dynamics of DNMT3A mutation and prognostic relevance in patients with primary myelodysplastic syndrome. *Clin Epigenetics*. 2018;10:42. DOI: 10.1186/s13148-018-0476-1.
55. Liang S, Zhou X, Pan H, Yang Y, Shi L, Wang L. Prognostic value of DNMT3A mutations in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Hematology*. 2019;24(1):613-622. DOI: 10.1080/16078454.2019.1657613.
41. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22(3):538-43. DOI: 10.1038/sj.leu.2405070.
42. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008;113(6):1351-61. DOI: 10.1002/cncr.23697.
43. Valcárcel D, Ademà V, Solé F, Ortega M, Nomdedeu B, et al. Complex, not monosomal, karyotype is the cytogenetic marker of poorest prognosis in patients with primary myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):916-22. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6073.
44. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016;128(7):902-10. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700054.
45. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jädersten M, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood*. 2015;126(2):233-41. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633537.
46. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*. 2012;150(1):12-27. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.013.
47. Tiguntsev V.V., Ivanova S.A., Serebrov V.Yu., Buhareva M.B. Small noncoding RNA as perspective biomarkers: biogenesis and therapeutic strategies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(2):112-126. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2016-2-112-126
48. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Kohno A.V., Semochkin S.V., Afanas'ev B.V., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes in adults. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2016;61(1-54):1-32. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1(Прил.4)
49. Audia JE, Campbell RM. Histone Modifications and Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(4):a019521. DOI: 10.1101/cshperspect.a019521.
50. Pujadas E, Feinberg AP. Regulated noise in the epigenetic landscape of development and disease. *Cell*. 2012;148(6):1123-31. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.045.
51. Jhanwar SC. Genetic and epigenetic pathways in myelodysplastic syndromes: A brief overview. *Adv Biol Regul*. 2015;58:28-37. DOI: 10.1016/j.jbior.2014.11.002.
52. Berenstein R, Blau IW, Kar A, Cay R, Sindram A, et al. Comparative examination of various PCR-based methods for DNMT3A and IDH1/2 mutations identification in acute myeloid leukemia. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33(1):44. DOI: 10.1186/1756-9966-33-44.
53. Ewalt M, Galili NG, Mumtaz M, Churchill M, Rivera S, et al. DNMT3a mutations in high-risk myelodysplastic syndrome parallel those found in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2011;1(3):e9. DOI: 10.1038/bcj.2011.7.
54. Lin ME, Hou HA, Tsai CH, Wu SJ, Kuo YY, et al. Dynamics of DNMT3A mutation and prognostic relevance in patients with primary myelodysplastic syndrome. *Clin Epigenetics*. 2018;10:42. DOI: 10.1186/s13148-018-0476-1.
55. Liang S, Zhou X, Pan H, Yang Y, Shi L, Wang L. Prognostic value of DNMT3A mutations in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Hematology*. 2019;24(1):613-622. DOI: 10.1080/16078454.2019.1657613.

56. Emperle M, Adam S, Kunert S, Dukatz M, Baude A, et al. Mutations of R882 change flanking sequence preferences of the DNA methyltransferase DNMT3A and cellular methylation patterns. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(21):11355-11367. DOI: 10.1093/nar/gkz911.
57. Ward PS, Patel J, Wise DR, Abdel-Wahab O, Bennett BD, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell.* 2010;17(3):225-34. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.01.020.
58. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130(6):722-731. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779405.
59. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, Vasanthakumar A, Provost S, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* 2012;44(11):1179-81. DOI: 10.1038/ng.2413.
60. Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Pérez-Ladaga A, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood.* 2014;124(17):2705-12. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582809.
61. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, Abdel-Wahab O, Steensma DP, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3376-82. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.7379.
62. Sinclair DA, Milne TA, Hodgson JW, Shellard J, Salinas CA, et al. The Additional sex combs gene of Drosophila encodes a chromatin protein that binds to shared and unique Polycomb group sites on polytene chromosomes. *Development.* 1998;125(7):1207-16. DOI: 10.1242/dev.125.7.1207.
63. Fisher CL, Randazzo F, Humphries RK, Brock HW. Characterization of Asxl1, a murine homolog of Additional sex combs, and analysis of the Asx-like gene family. *Gene.* 2006;369:109-18. DOI: 10.1016/j.gene.2005.10.033.
64. Asada S, Fujino T, Goyama S, Kitamura T. The role of ASXL1 in hematopoiesis and myeloid malignancies. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(13):2511-2523. DOI: 10.1007/s00018-019-03084-7.
65. Traina F, Visconte V, Elson P, Tabarroki A, Jankowska AM, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia.* 2014;28(1):78-87. DOI: 10.1038/leu.2013.269.
66. Meggendorfer M, Bacher U, Alpermann T, Haferlach C, Kern W, et al. SETBP1 mutations occur in 9% of MDS/MPN and in 4% of MPN cases and are strongly associated with atypical CML, monosomy 7, isochromosome i(17)(q10), ASXL1 and CBL mutations. *Leukemia.* 2013;27(9):1852-60. DOI: 10.1038/leu.2013.133.
67. Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet.* 2013;45(8):942-6. DOI: 10.1038/ng.2696.
68. Lee EJ, Podoltsev N, Gore SD, Zeidan AM. The evolving field of prognostication and risk stratification in MDS: Recent developments and future directions. *Blood Rev.* 2016;30(1):1-10. DOI: 10.1016/j.blre.2015.06.004.
69. Gelsi-Boyer V, Brecqueville M, Devillier R, Murati A, Mozziconacci MJ, Birnbaum D. Mutations in ASXL1 are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases. *J Hematol Oncol.* 2012;5:12. DOI: 10.1186/1756-8722-5-12.
56. Emperle M, Adam S, Kunert S, Dukatz M, Baude A, et al. Mutations of R882 change flanking sequence preferences of the DNA methyltransferase DNMT3A and cellular methylation patterns. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(21):11355-11367. DOI: 10.1093/nar/gkz911.
57. Ward PS, Patel J, Wise DR, Abdel-Wahab O, Bennett BD, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell.* 2010;17(3):225-34. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.01.020.
58. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130(6):722-731. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779405.
59. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, Vasanthakumar A, Provost S, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* 2012;44(11):1179-81. DOI: 10.1038/ng.2413.
60. Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Pérez-Ladaga A, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood.* 2014;124(17):2705-12. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582809.
61. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, Abdel-Wahab O, Steensma DP, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3376-82. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.7379.
62. Sinclair DA, Milne TA, Hodgson JW, Shellard J, Salinas CA, et al. The Additional sex combs gene of Drosophila encodes a chromatin protein that binds to shared and unique Polycomb group sites on polytene chromosomes. *Development.* 1998;125(7):1207-16. DOI: 10.1242/dev.125.7.1207.
63. Fisher CL, Randazzo F, Humphries RK, Brock HW. Characterization of Asxl1, a murine homolog of Additional sex combs, and analysis of the Asx-like gene family. *Gene.* 2006;369:109-18. DOI: 10.1016/j.gene.2005.10.033.
64. Asada S, Fujino T, Goyama S, Kitamura T. The role of ASXL1 in hematopoiesis and myeloid malignancies. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(13):2511-2523. DOI: 10.1007/s00018-019-03084-7.
65. Traina F, Visconte V, Elson P, Tabarroki A, Jankowska AM, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia.* 2014;28(1):78-87. DOI: 10.1038/leu.2013.269.
66. Meggendorfer M, Bacher U, Alpermann T, Haferlach C, Kern W, et al. SETBP1 mutations occur in 9% of MDS/MPN and in 4% of MPN cases and are strongly associated with atypical CML, monosomy 7, isochromosome i(17)(q10), ASXL1 and CBL mutations. *Leukemia.* 2013;27(9):1852-60. DOI: 10.1038/leu.2013.133.
67. Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet.* 2013;45(8):942-6. DOI: 10.1038/ng.2696.
68. Lee EJ, Podoltsev N, Gore SD, Zeidan AM. The evolving field of prognostication and risk stratification in MDS: Recent developments and future directions. *Blood Rev.* 2016;30(1):1-10. DOI: 10.1016/j.blre.2015.06.004.
69. Gelsi-Boyer V, Brecqueville M, Devillier R, Murati A, Mozziconacci MJ, Birnbaum D. Mutations in ASXL1 are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases. *J Hematol Oncol.* 2012;5:12. DOI: 10.1186/1756-8722-5-12.

70. Abdel-Wahab O, Pardananani A, Patel J, Wadleigh M, Lasho T, et al. Concomitant analysis of EZH2 and ASXL1 mutations in myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2011;25(7):1200-2. DOI: 10.1038/leu.2011.58.
71. Thieme S, Gyárfás T, Richter C, Özhan G, Fu J, et al. The histone demethylase UTX regulates stem cell migration and hematopoiesis. *Blood*. 2013;121(13):2462-73. DOI: 10.1182/blood-2012-08-452003.
72. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9-16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747.
73. 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):2488-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617.
74. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2015;373(1):35-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1414799.
75. 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.
76. Carbuca N, Murati A, Trouplin V, Brecqueville M, Adélaïde J, et al. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2009;23(11):2183-6. DOI: 10.1038/leu.2009.141.
77. Kwok B, Hall JM, Witte JS, Xu Y, Reddy P, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood*. 2015;126(21):2355-61. DOI: 10.1182/blood-2015-08-667063.
78. Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV, Szpurka H, Huang Y, et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. *Blood*. 2011;118(14):3932-41. DOI: 10.1182/blood-2010-10-311019.
70. Abdel-Wahab O, Pardananani A, Patel J, Wadleigh M, Lasho T, et al. Concomitant analysis of EZH2 and ASXL1 mutations in myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2011;25(7):1200-2. DOI: 10.1038/leu.2011.58.
71. Thieme S, Gyárfás T, Richter C, Özhan G, Fu J, et al. The histone demethylase UTX regulates stem cell migration and hematopoiesis. *Blood*. 2013;121(13):2462-73. DOI: 10.1182/blood-2012-08-452003.
72. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9-16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747.
73. 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):2488-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617.
74. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2015;373(1):35-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1414799.
75. 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.
76. Carbuca N, Murati A, Trouplin V, Brecqueville M, Adélaïde J, et al. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2009;23(11):2183-6. DOI: 10.1038/leu.2009.141.
77. Kwok B, Hall JM, Witte JS, Xu Y, Reddy P, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood*. 2015;126(21):2355-61. DOI: 10.1182/blood-2015-08-667063.
78. Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV, Szpurka H, Huang Y, et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. *Blood*. 2011;118(14):3932-41. DOI: 10.1182/blood-2010-10-311019.

Информация об авторах

Липилкин Павел Викторович, ассистент кафедры «Биология и общая патология» Донского государственного технического университета. ORCID: 0000-0002-3220-2753, e-mail: leeletter@ro.ru

Кулаева Елизавета Дмитриевна, лаборант-исследователь, Южный федеральный университет, НИИ биологии Южного федерального университета, научно-исследовательская лаборатория кафедры генетики «Биология развития и организации генома». ORCID: 0000-0001-5886-7975, e-mail: ekulaeva@sfned.ru

Зельцер Анастасия Николаевна, к.м.н., врач лабораторный генетик Лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО РостГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0002-2680-6518, e-mail: azelcer@yandex.ru

Морданов Сергей Викторович, к.м.н., ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФГБОУ ВО РостГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0001-7924-4945, e-mail: labmed@mail.ru

Information about the authors

Pavel V. Lipilkin, assistant of the Department of Biology and general pathology, Don State Technical University, Rostov-on-Don, 344000, Russia. ORCID 0000-0002-3220-2753. E-mail: leeletter@ro.ru.

Elizaveta D. Kulaeva, research assistant, Southern Federal University, Research Institute of Biology, Department of Genetics, Biology of development and genome organisation laboratory, 344090, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5886-7975. E-mail: ekulaeva@sfned.ru.

Anastasia N. Zeltser, M.D., laboratory geneticist of the Laboratory of medical genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2680-6518. E-mail: azelcer@yandex.ru.

Sergey V. Mordanov, M.D., assistant of the Department of Hematology and Transfusiology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7924-4945 e-mail: labmed@mail.ru.

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., профессор кафедры гематологии и трансфузиологии с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО РостГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0003-2246-2858, e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru

Yuri V. Shatokhin, MD, professor of the Department of Hematology and Transfusiology with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics of faculty of professional development and training of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2246-2858. E-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Вклад авторов

П.В. Липилкин, Е.Д. Кулаева — написание текста рукописи и обзор публикаций по теме статьи;

А.Н. Зельцер, С.В. Морданов, Ю.В. Шатохин — редакция и обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

P.V. Lipilkin, E.D. Kulaeva — writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article;

A.N. Zeltser, S.V. Mordanov, Yu.V. Shatokhin — review of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 09.01.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 27.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 02.05.2022