

**ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ  
ТА КОНЦЕНТРАЦІЯ ВАСКУЛЯРНОГО  
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ  
СИРОВАТКИ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ  
З МІЕЛОДИСПЛАСТИЧНИМ СИНДРОМОМ,  
ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ  
НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС**

Т. Ф. Любарець, М. А. Пілінська, Ж. М. Мінченко,  
Ж. А. Мішаріна, В. Г. Федоренко

ДУ “Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України”, м. Київ

**Ключові слова:** хромосома, каріотип, хромосомні aberracii, васкулярний ендотеліальний фактор росту, міелодиспластичний синдром, аварія на ЧАЕС.

---

Міелодиспластичний синдром — це група захворювань клонової природи, домінуючою ознакою яких є неефективний гемопоез і, як наслідок, цитопенічні прояви в периферичній крові (ПК) [1]. МДС має потенційний високий ризик виникнення інфекційних ускладнень та трансформації в гостру лейкемію (ГЛ), що суттєво залежить від його варіанту [1–3].

Згідно ФАБ-класифікації (1982), МДС включає: рефрактерну анемію (РА), рефрактерну анемію з кільцевими сидеробластами (РАКС), рефрактерну анемію з надлишком бластів (РАНБ), рефрактерну анемію з надлишком бластів в трансформації (РАНБ-Т), хронічну мієломонозитарну лейкемію (ХММЛ) [1]. Основним критерієм ФАБ-класифікації є відсоток бластних клітин в ПК та кістковому мозку (КМ). У хворих на РА та РАКС вони становлять менш ніж 1% в ПК та до 5% в КМ. До РАНБ віднесені випадки РА з ознаками порушення дозрівання мієлоїдних елементів, наявністю менше 5% бластних клітин в ПК та 5–20% в мієлограмі. РАНБ-Т об’єднала випадки РА з кількістю бластів понад 5% в ПК і наявністю 20–30% в КМ (або присутність клітин мієлоїдного ряду з паличками Ауера). ХММЛ включає випадки РАНБ з кількістю моноцитів, яка перевищує  $1,0 \times 10^9 / \text{л}$  в ПК.

Хоча МДС є клоновим захворюванням, кровотворні клітини зберігають здатність до диференціювання, на відміну від лейкемій, де бластні

клітини практично втрачають її. Цитогенетичні порушення виявляються у 40–60% пацієнтів з первинними міелодисплазіями і сягають 80% при вторинному або „терапія-обумовленому” МДС [4–6]. Виявлення декількох цитогенетичних аномалій (складний каріотип) вважається надійним критерієм прогнозування акселерації захворювання [7].

Окрім цитогенетичних порушень, в патогенезі МДС суттєва роль належить ангіогенезу [8], ступінь порушення якого є прогностичним чинником перебігу захворювання. Показано, що секреція ангіогенних цитокінів та ростових факторів, в тому числі — васкулярного ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor — VEGF), який продукується злоякісно трансформованими міело-моноцитарними комітованими попередниками, є дифузним інтегральним сигналом для стимуляції лейкемічно змінених клітин-попередників [9] і корелює із збільшенням щільноти мікросудин в кістковій тканині при МДС. Дослідженнями Aguayo et al (2000), показано, що концентрація VEGF у пацієнтів з МДС та ХММЛ достовірно зростає [9].

**Метою роботи** було виявлення цитогенетичних особливостей та концентрації VEGF сироватки крові у хворих на МДС, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, для прогнозування акселерації захворювання.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Проведено вивчення особливостей каріотипу у 20 хворих на МДС. Групу обстежених склали 4 мешканці територій, забруднених радіонуклідами (3-ї та 4-ї зони), додаткова еквівалентна доза яких не перевищує 4,9 сЗв на рік, та 5 учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС 1986 р. з дозовими навантаженнями від 25,0 сЗв до 67,86 сЗв.

Цитогенетичні методи включали дослідження каріотипу соматичних клітин людини, отриманих при 24 годинній інкубації нестимульованих клітин КМ в живильному середовищі RPMI 1640 (ембріональну телячу сироватку та антибіотики в культуральну суміш не додавали), та після 48–50 годинного культивування лімфоцитів ПК з фітогемаглютиніном. Препарати метафазних хромосом готували відповідно до загальноприйнятої методики та забарвлювали їх за GTG-методом [10]. Ідентифікацію кожної пари хромосом та зміни їх числа чи структури проводили з урахуванням критеріїв ISCN (2005) [11]. Кількість проаналізованих метафаз у окремого пацієнта варіювала від 11 до 36. Клональними вважали однакові хромосомні аномалії в різних клітинах, кількість яких перевищувала 10% від загальної кількості проаналізованих метафаз,

неклональними — неоднакові аномалії, частота виявлення яких не перевищувала 10% серед проаналізованих метафаз.

Отримані результати цитогенетичного дослідження в подальшому були використані в якості критеріїв Міжнародної прогностичної системи оцінки (IPSS) стану пацієнта (Greengerg V. et al., 1997). Група ризику відповідно до IPSS встановлювалась з урахуванням трьох критеріїв — наявності бластних клітин в КМ (%), особливостей змін каріотипу та вираженості цитопенічного синдрому (табл. 1). Стан хворого на МДС оцінювався в балах і в подальшому на його основі визначалась група ризику: низький (HP), проміжний-1 (ПР-1), проміжний-2 (ПР-2), високий (ВР).

Вивчення концентрації VEGF сироватки крові проведено у 19 хворих на МДС з вмістом бластних клітин в КМ до 5% (варіанти РА, Н-МДС, РАКС), в тому числі — 12 осіб, які були опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС в діапазоні дозових навантажень 4,9–67,86 сЗв, та у 5 неопромінених пацієнтів. У 11 хворих на ХММЛ (6 опромінених з дозовими навантаженнями від 4,97 до 56,0 сЗв та 5 неопромінених пацієнтів) також було визначено концентрації VEGF сироватки крові. Концентрацію VEGF в сироватці крові хворих на ІМФ та МДС визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використан-

Таблиця 1. Міжнародна прогностична система оцінки (IPSS) стану хворих на МДС (Greengerg V. et al., 1997)

Критерій	Вираженість критерію в балах				
	0	0,5	1	1,5	2
% бластів в КМ	<5	5–10		11–20	21–30
Каріотип <sup>1</sup>	сприятливий	проміжний	несприятливий		
Цитопенія <sup>2</sup>	0/1	2/3			
Групи ризику				Кількість балів	
Низький (HP)				0	
Проміжний-1 (ПР-1)				0,5–1	
Проміжний-2 (ПР-2)				1,5–2	
Високий (ВР)				2,5–3,5	

**Примітка.** <sup>1</sup> — каріотип сприятливий — нормальний, тільки del (5q), тільки del(20q), тільки —Y; несприятливий — дуже складний (більше за 2 аномалії), аномалії хромосоми 7; проміжний — всі інші аномалії; <sup>2</sup> — критерій цитопенічних стадій: рівень Hb<100 Г/л, тромбоцити<100,0 Г/л, нейтрофіли <1,8 Г/л.

ням набору фірми IBL (Німеччина). Облік результатів проводився на автоматичному фотометрі Elx800 (Bio-Tek Instruments, Inc., USA).

Статистична обробка результатів досліджень проводилась з використанням стандартних статистичних пакетів *STATISTICA 6.0 та Excel*.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати цитогенетичного аналізу наведені в табл. 2.

Як видно з наведених даних, у 14 з 20 хворих на МДС виявлено нормальній каріотип (у 8 чоловіків — 46, XY, у 6 жінок — 46, XX).

У 3 пацієнтів, окрім клітин з нормальним каріотипом, реєструвались структурні перебудови хромосом неклонального характеру. У пацієнтки Ф-ко (РА), яка проживала на території, забрудненій радіонуклідами (3 зона), в 2 клітинах виявлено делецю короткого плеча хромосоми 4 — del(4)(p14), в одній клітині — делецю довгого плеча хромосоми 12 — del(12)(q15). У хворого К-ва (РА), УЛНА на ЧАЕС 1986 р., в 4 клітинах зареєстровано маркерну хромосому (47, XY, + mar/46, XY). Значну кількість клітин з різноманітними хромосомними аберраціями виявлено у пацієнтки К-ко (РА), яка мешкала на контамінованій радіонуклідами території (3 зона). В одній клітині спостерігалась моносомія хромосом X, 16 та 19; в одній клітині зареєстровано моносомію хромосом 12 та 15; ще в одній клітині, окрім моносомії хромосом 8 та 9, визначались множинні хромосомні аберрації — транслокація t(5;10)(q35;q24), інверсія хромосоми 9 — inv(9)(p21;q34), делеція довгого плеча хромосоми 10 (del(10)(q24)), хромосоми 11 (del(11)(q23)), хромосоми 13 (del(13)(q21)), хромосоми 19 del(19)(q21)), делеція короткого плеча хромосоми 18 (del(18)(p23)). Хоча виявлені порушення не були віднесені до клональних, оскільки виявлялись в окремих клітинах, які становили менше 10% від загальної кількості проаналізованих метафаз, їх наявність потребує подальшого цитогенетичного моніторингу за пацієнтою, тому що вони можуть бути ознакою хромосомної нестабільності.

Клональне порушення було встановлене у хворої С-кої (РАКС) — в усіх 12 проаналізованих клітинах була виявлено делеція довгого плеча хромосоми 7—46, XX, del(7)(q21).

В каріотипі пацієнта А-к (Н-МДС), мешканця території, забрудненої радіонуклідами (4 зона), також було виявлено клон — 7 клітин із втратою хромосоми 12 (45, XY, -12/46, XY).

Аномальний каріотип (делеція хромосоми 16) було зареєстровано у хворого на МДС Н-ка: 46, XY, del(16)(q?)/46, XY. Крім того, в 9 клітинах цього ж пацієнта виявлено додаткові хромосомні аберрації — в 3-х клітинах — делеція довгого (?) плеча хромосоми 20 (del(20)(q?)),

Таблиця 2. Особливості каріотипу клітин периферичної крові хворих на мієлодиспластичний синдром

Пациєнт	Вік (рр.), стать	Варіант МДС	Каріотип	Додаткові хромосомні аномалії	Тривалість захворювання, міс.	Група ризику за IPSS, (балли)	Акселерация захворювання
1	2		3	4	5	6	7
Ф-ко*	51, ж	РА	46, XX [29]	del(4)(p14) [2], del(12)(q15) [1]	27	ПР-1 (1,0)	відсутня
П-ко	68, ж	РА	46, XX		34	ПР-1 (0,5)	відсутня
К-в**	77, ч	РА	47, XY+mar [4]/46, XY [18]		38	ПР-1 (1)	відсутня
П-на*	38, ж	РА	46, XX		41	НР (0)	відсутня
— З-ва	59, ж	РА	46, XX		63	ПР-1 (0,5)	відсутня
М-в**	43, ч	РА	46, XY		1	ПР-1 (0,5) (вибув з-під нагляду)	відсутня
К-ко*	70, ж	РА	46, XX [26]	43, X, -X, -16, -19 [1] 44, XX, -12, -15 [1] 44, XX, -8, -9, t(5;10)(q35;q24), inv(9)(p21;q34), del(10)(q24), del(11)(q23), del(13)(q21), del(18)(p23), del(19)(q21) [1]	27	ПР-2 (1,5)	відсутня
С-ка	25, ж	РАКС	46, XX, del(7)(q21) [12]		22	ПР-1 (1)	вибула з-під нагляду
Б-пі	19, ч	РАКС	46, XY		7,7	НР (0)	вибув з-під нагляду

ПРОБЛЕМИ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИННИ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ. Випуск 16

Закінчення табл. 2

	1	2	3	4	5	6	7	8
A-к*	19, ч	Н-МДС	45, XY, -12 [7]/46, XY [22]		141,3	ПР-1 (1)	відсутня	
I-ко**	36, ч	Н-МДС	46, XY		98	HP (0)	відсутня	
Н-ка	36, ч	Н-МДС	46, XY, del(16)(q?) [7]/46, XY [36]	46, XY, inv(16) [3] 46, XY, del(20)(q?) [3] 46, XY, t(16;16) [1]	57 (помер)	ПР-2 (1,5)	панцитопенія	
П-к	48, ч	Н-МДС	46, XY		27	ПР-1 (0,5)	відсутня	
П-в	18, ч	Н-МДС	46, XY		82	HP (0)	відсутня	
М-ва*	24, ж	Н-МДС	46, XX		89	HP (0,5)	відсутня	
К-ко	37, ж	Н-МДС	46, XY		38	HP (0)	відсутня	
— Т-в**	33, ч	Н-МДС	46, XY		76	HP (0)	відсутня	
П-ко	62, ж	РАНБ	46, XX, t (8;21) (q11.2;q22.2) [11] (в клітинах КМ та ПК виявлено експресію химерного гена AML1/ETO)		3 (померла)	ПР-2 (2)	ГМЛ (М2)	
M-B**	47, ч	РАНБ- Т	46, XY [46]	t(12;12) [1], dic(3;5)(q?;q?) [1], del(20)(q) [1], del (7)(q) [1]	25,3 (помер)	ВР (3,5)	панцитопенія	
M-ло	34, ч	ХММЛ	46, XY, t (9;22)(q34;q11) [4]/ 46, XY [16]		17,3	—	відсутня	

**Примітки:** \* — меніканець території, забрудненої радіонуклідами (3-я та 4-та зона); \*\* — учасник ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986 р.

в 3 — інверсія хромосоми 16 (inv(16)), в одній клітині — транслокація між хромосомами 16 (t(16;16)). Хоча за формальними ознаками клоновими порушеннями у даного хворого треба вважати лише делецію довгого плеча хромосоми 16 — del(16)(q?), яка була виявлена в 14,0% клітин, наявність множинних хромосомних аберрацій свідчить про нестабільність геному, що могло привести до суттєвого порушення функціонування гемопоезу. Захворювання, яке було діагностовано на етапі рефрактерної анемії, в подальшому ускладнилось втягненням до патологічного процесу двох інших паростків гемопоезу, пацієнт помер через 57 міс. внаслідок прогресуючої панцитопенії.

Трансформація РАНБ в гостру мієлойдну лейкемію (ГМЛ), варіант відповідно до FAB-класифікації M2, була діагностована через 3 міс. у пацієнтки П-ко, в каріотипі якої мала місце транслокація між хромосомами 8 та 21 — 46, XX, t(8;21)(q11.2;q22.2). В клітинах КМ та ПК даної хворої було виявлено також експресію химерного гена AML1/ETO. Пацієнта померла внаслідок прогресії гострої мієлойдної лейкемії (ГМЛ) post МДС.

Тривалість захворювання УЛНА на ЧАЕС 1986 р. М-ва, у якого, окрім клітин з нормальним каріотипом, визначались метафази з хромосомними аберраціями — t(12;12); dic(3;5)(q?;q?); del(20)(q); del(7)(q), становила 25,3 міс. Загибель пацієнта була зумовлена прогресуванням панцитопенії та інтоксикаційним синдромом.

У хворого на ХММЛ М-ло клон клітин КМ був представлений Ph<sup>+</sup> позитивними клітинами — (46, XY, t(9;22)(q34;q11)/46, XY). Нагляд за хворим продовжується.

Розподіл обстежених хворих на МДС з урахуванням груп ризику відповідно до IPSS (табл. 1) був наступним: НР — 7, ПР-1 — 8, з ПР-2 — 3, ВР — 1. В подальшому періоді з-під нагляду вибуло троє хворих. Акселерація захворювання, яка зумовила загибель пацієнтів, мала місце у 3 осіб: у двох розвинулась панцитопенія (Н-ка, варіант РА, та М-в, варіант РАНБ-Т), у пацієнтки П-ко (діагноз РАНБ) мала місце трансформація захворювання в ГМЛ, M2 варіант.

Відповідно до даних літератури [12], збалансовані структурні перебудови (реципроні транслокації, інверсії, інсерції) відносяться до первинних аномалій каріотипу, які з'являються на ранніх етапах становлення онкогематологічних захворювань. Вторинні хромосомні аномалії відіграють важливу роль в прогресії захворювань і включають трисомії, моносомії, делеції та дуплікації [13, 14].

Делеція  $del(13)(q)$  вважається притаманною МДС (частіше — терапія-зумовленому, рідше — випадкам *de novo*), а також ряду інших онкогематологічних захворювань [15]. Делеції  $del(11)(q)$ ,  $del(7)(q)$  виявляються у випадках неходжкінських лімфом і асоціаціються з несприятливим прогнозом перебігу захворювання. Поодинока делеція  $del(20)(q)$  у випадках МДС асоціюється зі сприятливим прогнозом.

Транслокація  $t(5;10)(q35;q24)$ , характерна для атипової хронічної мієлойдної лейкемії, транслокація  $t(8;21)(q24;q22)$ , виявляється у випадках гострої нелімфобластної лейкемії і пов'язана з функціонуванням гена *AML1* — транскрипційного фактора (активатора) ряду генів, які регулюють діяльність елементів гемопоезу. Зміни хромосом 16 у хворих на МДС виявляються рідко і асоціюються з нетиповим перебігом, старшим віком, комплексними порушеннями каріотипу та несприятливим прогнозом.

Співставлення груп ризику хворих на МДС з урахуванням IPSS виявило достовірну різницю щодо ряду клініко-лабораторних показників (табл. 3). У хворих з групи НР та ПР-1 вірогідно ( $p<0,05$ ) нижчим був вміст базофілів ( $0,40\pm0,25$  проти  $1,14\pm0,12\%$ ), еозинофілів ( $1,20\pm0,45$  проти  $4,75\pm2,50\%$ ,  $p<0,01$ ) ПК, еритробластів КМ ( $0,53\pm0,10$  проти  $1,37\pm0,24\%$ ), кількості мієлокаріоцитів КМ ( $332,00\pm37,78$  проти  $672,25\pm99,41$  Г/л).

Порівняння показників пацієнтів груп НР та ПР-2 (табл. 3) свідчить про суттєве ( $p<0,05$ ) зниження у останніх кількості тромбоцитів ПК ( $67,6\pm16,8$  проти  $183,60\pm25,99$  Г/л), підвищення відсотка еозинофілів ПК ( $6,16\pm2,03$  проти  $1,20\pm0,45$ ), вмісту еритробластів КМ ( $1,10\pm0,31$  проти  $0,53\pm0,10$ ).

У хворих на МДС, стан яких за IPSS відповідав ПР-2, відносно пацієнтів з ПР-1 вірогідно знижувався рівень Hb ( $66,0\pm5,0$  проти  $112,25\pm19,53$  г/л,  $p<0,05$ ) (табл. 3).

Результати визначення концентрації VEGF сироватки крові в сироватці крові хворих на МДС (кількістьblastних клітин в КМ до 5%) та пацієнтів з ХММЛ наведені в табл. 4.

Концентрація VEGF сироватки крові у неопромінених пацієнтів з МДС ( $297,12\pm35,49$  пг/мл) достовірно ( $p<0,05$ ) перевищувала нормативні значення, в той час, як у постраждалих внаслідок аварії ( $120,86\pm36,46$  пг/мл) цей показник несуттєво відрізнявся від контролю. Встановлено, що у опромінених хворих на МДС концентрація VEGF сироватки крові була достовірно нижчою відносно неопромінених осіб —  $120,86\pm36,46$  проти  $297,12\pm35,49$  пг/мл ( $p<0,05$ ).

**ПРОБЛЕМИ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ. Випуск 16**

**Таблиця 3. Клініко-лабораторні показники хворих на МДС (<5% бластів в КМ) з урахуванням IPSS**

Показники	Показники ( $M \pm m$ ) у хворих на МДС (<5% бластів в КМ) з групою ризику за IPSS	
	низького, n=5	проміжного-1, n=4
% базофілів ПК	0,40±0,25 <sup>1</sup>	1,14±0,12
% еозинофілів ПК	1,20±0,45 <sup>1</sup>	4,75±2,50
Кількість мієлокаріоцитів КМ, Г/Л	332,24±37,78 <sup>1</sup>	672,25±99,41
% еритробластів КМ	0,53±0,10 <sup>1</sup> низького, n=5	1,37±0,24 проміжного-2, n=5
Кількість тромбоцитів ПК, Г/Л	183,60±25,98 <sup>2</sup>	67,60±16,80
% еозинофілів ПК	1,20±0,45 <sup>2</sup>	6,16±2,03
% еритробластів КМ	0,53±0,10 <sup>2</sup> проміжного-1, n=4	1,10±0,31 проміжного-2, n=5
Рівень Hb, г/Л	112,25±19,53 <sup>3</sup>	66,45±5,24

**Примітки:** <sup>1</sup> — достовірна різниця між показниками хворих груп низького та проміжного ризику —1( $p<0,05$ ); <sup>2</sup> — достовірна різниця між показниками хворих груп низького та проміжного ризику —2 ( $p<0,05$ ); <sup>3</sup> — достовірна різниця між показниками хворих груп проміжного ризику —1 та проміжного ризику —2 ( $p<0,05$ )

**Таблиця 4. Рівень VEGF сироватки крові хворих на МДС (<5% в КМ) та ХММЛ**

Захворювання	Вміст VEGF, пг/мл ( $M \pm m$ )		
	хворі на МДС		контрольна група, n=20
	опромінені, n=7	не опромінені, n=10	
МДС (<5% в КМ)	120,86±36,46 <sup>**</sup> (n=12, p=0,019)	297,12±35,49* (n=5)	15,6–100,0
ХММЛ	356,56±62,41* <sup>**</sup> (n=6, p=0,019)	111,95±17,40 (n=5)	

**Примітки:** \* — достовірна різниця між показниками хворих та осіб контрольної групи ( $p<0,05$ ); \*\* — достовірна різниця між показниками опромінених та неопромінених хворих ( $p<0,05$ ).

Співставлення концентрації VEGF сироватки крові хворих на ХММЛ (табл. 4) виявило її достовірне перевищення у опромінених

пацієнтів порівняно з контрольними значеннями ( $356,56 \pm 62,41$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), а також порівняно з особами, які не контактували з ІВ —  $111,95 \pm 17,40$  пг/мл,  $p = 0,02$ .

У хворих на МДС, у т. ч. — ХММЛ, встановлено ряд тісних кореляційних зв'язків між наявними цитогенетичними змінами, концентрацією VEGF сироватки крові та клініко-лабораторними показниками ПК та КМ.

Відмічена позитивна кореляція між станом хворих на МДС за IPSS в балах та станом їх за шкалою ECOG-BOOЗ ( $r = 0,657$ ,  $p < 0,05$ ), групою ризику за IPSS ( $r = 0,977$ ,  $p < 0,001$ ), концентрацією VEGF сироватки крові ( $r = 0,772$ ,  $p < 0,01$ ). Зворотній зв'язок між станом за IPSS в балах було виявлено щодо рівня Hb ( $r = -0,869$ ,  $p < 0,01$ ) та кількості еритроцитів ПК ( $-0,886$ ,  $p < 0,01$ ).

Група ризику за IPSS позитивно корелювала з станом хворих за IPSS в балах ( $r = 0,679$ ,  $p < 0,05$ ), негативно була пов'язана з рівнем еритроцитів ПК ( $r = -0,879$ ,  $p < 0,01$ ) та Hb ( $r = -0,824$ ,  $p < 0,05$ ).

Встановлено позитивний взаємозв'язок концентрації VEGF сироватки крові хворих на МДС з вмістом бластних клітин в КМ до 5%, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, з числом тромбоцитів ПК ( $r = 0,875$ ,  $p < 0,01$ ) та базофільних нормоцитів КМ ( $r = 0,77$ ,  $p < 0,01$ ).

У неопромінених хворих на МДС з вмістом бластних клітин в КМ до 5% концентрація VEGF сироватки крові позитивно корелювала з кількістю мієлокаріоцитів КМ ( $r = 0,991$ ,  $p < 0,01$ ), вмістом в мієлограмі метамієлоцитів ( $r = 0,96$ ,  $p < 0,05$ ) та оксифільних нормоцитів ( $r = 0,952$ ,  $p < 0,05$ ).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією VEGF сироватки крові опромінених з діагнозом ХММЛ та вмістом мієлоцитів ( $r = 0,998$ ,  $p < 0,05$ ) і базофільних гранулоцитів ( $r = 0,998$ ,  $p < 0,05$ ) ПК. Зворотня кореляційна залежність виявлена між даним показником та тяжкістю стану хворих на ХММЛ за шкалою ECOG-BOOЗ ( $r = -0,998$ ,  $p < 0,05$ ).

Пряма кореляція визначена між концентрацією VEGF в сироватці крові неопромінених пацієнтів, у яких було діагностовано ХММЛ, та віком обстежених ( $r = 0,98$ ,  $p < 0,05$ ), кількістю лейкоцитів ( $r = 0,999$ ,  $p < 0,05$ ), тромбоцитів ( $r = 0,997$ ,  $p < 0,05$ ) та еритроцитів ( $r = 0,997$ ,  $p < 0,05$ ) ПК, вмістом лімфоцитів в формулі крові ( $r = 0,976$ ,  $p < 0,05$ ).

### Висновки

1. При цитогенетичному обстеженні хворих на МДС нормальний каріотип виявлено у 14 з 20 обстежених пацієнтів.

2. У 3 пацієнтів з МДС, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, при нормальному каріотипі спостерігались структурні перебудови хромосом неклонального характеру, які включали делецію короткого плеча хромосоми 4, делецію довгого плеча хромосоми 12, делеції хромосом 10, 11, 13, 18, 19, транслокацію t(5;10)(q35;q24), інверсію хромосоми 9, моносомію хромосом X, 12, 15, 16, 19, маркерну хромосому невідомого походження (47, XY, +mar/46, XY).

3. Клональні порушення гемопоезу визначались у 3 хворих на МДС. У мешканця території, забрудненої радіонуклідами, клон характеризувався втратою хромосоми 12. У неопромінених пацієнтів клональні зміни були представлені наступним чином — делеція довгого плеча хромосоми 7, делеція довгого плеча хромосоми 16. У одного пацієнта зареєстровані множинні хромосомні аберації — інверсія хромосоми 16, делеція довгого плеча хромосоми 20, транслокація між обома хромосомами 16, які свідчать про нестабільність геному, що може призводити до суттєвих порушень функціонування гемопоезу.

4. Ступінь вираженості додаткових порушень каріотипу свідчить про можливість подальшої акселерації МДС. Визначення групи ризику за IPSS дозволяє прогнозувати перебіг захворювання і оцінити прогноз щодо виживаності пацієнтів (суттєво гірший при визначенні груп ризику ПР-2 та ВР).

5. Концентрація VEGF сироватки крові у опромінених пацієнтів була достовірно нижчою відносно неопромінених осіб та несуттєво відрізнялась від показників контрольної групи.

6. Виявлено достовірне перевищення рівня VEGF сироватки крові у опромінених хворих на ХММЛ порівняно з неопроміненими пацієнтами та контролем.

7. Встановлено позитивний взаємозв'язок між цитогенетичними порушеннями, концентрацією VEGF сироватки крові опромінених хворих на МДС та вмістом основних показників периферичної крові та кісткового мозку.

8. Наявність тісних кореляційних зв'язків між цитогенетичними змінами, концентрацією VEGF сироватки крові та основними показниками периферичної крові і кісткового мозку свідчить про можливість їх використання в якості прогностичних критеріїв акселерації МДС.

#### ЛІТЕРАТУРА.

1. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes [Text] / J. M. Bennet [et al.] // Br. J. Haematol. — 1982. — T. 3, № 51. — C. 189–199.
2. Hematological effects among Ukrainian population suffered from the Chernobyl accident.

## **ПРОБЛЕМИ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНІ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ. Випуск 16**

- [Text] / V. G. Bebeshko [et al.] // Health effects after the Chernobyl accident: Monograf in 4 parts / Eds. A. Vosianov, V. Bebeshko, D. Bazuka. - Kyiv: DIA, 2003. — P. 104–128.
3. Finch, S. C. Myelodysplastic syndromes (MDS): Summary, clinical and laboratory features, classification and prognosis [Text] / S. C. Finch // Leukemia Insights. — 2004. — Vol. 2. — P. 3–6.
4. Benet, J. M. WHO classification of the Acute Myeloid Leukemias and Myelodysplastic Syndromes [Text] / J. M. Benet // Frontiers in HematOncology. — 2002. — Vol. 1, No 1. — P. 1–4.
5. Dansey, R. Myelodysplasia [Text] / R. Dansey // Curr.Opin.Oncol. — 2000. — Vol. 12. — P. 13–21.
6. Saba, H. I. Myelodysplastic syndromes on the elderly [Text] / H. I. Saba // Cancer Control. — 2001. — Vol. 8. — P. 79–102.
7. Bain, B. J. Myelodysplastic syndromes [Text] / B. J. Bain // Leukemia diagnosis (2-nd ed.) London:Blackwell Science, 1999. — P. 113–142.
8. List, F. A. New Approaches to the Treatment of Myelodysplasia [Text] / F. A. List // The Oncologist. — 2002. — Vol. 7, № 1. — P. 39–49.
9. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes [Text] / A. Agus [et al.] // Blood. — 2000. — Vol. 9, № 96. — P. 2240–2945.
10. Human cytogenetics. A practical approach. Malignancy and acquired abnormalities. Second edition [Text] // Eds D. E. Rooney, B. H. Czepulkowsky. — Oxford etc.: IRL Press at Oxford Univ. Press, 1995. — 293 p.
11. An International System for human cytogenetic nomenclature. Recommendation of the International Standing Committee on human cytogenetic nomenclature [Text] / Eds. L.G. Shaffer, N. Tommerup. — New York etc: Karger, 2005. — 128 p.
12. Андреева, С. В. Феномен эволюции клональных хромосомных аномалий при остром миелоидном лейкозе в детском возрасте [Текст] / С. В. Андреева, В. Д. Дроздова, Н. В. Кавардакова // Цитология и генетика. — 2010. — № 3. — С. 41–52.
13. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia [Text] / J. Pedersen-Bjergaard, M. K. Andersen, M. T. Andersen, D. H. Christiansen // Leukemia. — 2008. — Vol. 22. — P. 240–248.
14. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients [Text] / D. Haase, U. Germing, J. Schanz [et al.] // Blood. — 2007. — Vol. 110, № 13. — P. 4385–4395.
15. Heim, S. Cancer cytogenetics, 2-nd ed. [Text] / S. Heim, F. Mitelman. — N.-Y.: Wiley-Liss. — 1995. — 314 p.

### **ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КОНЦЕНТРАЦИЯ ВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ПОСТРАДАВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**

*Т. Ф. Любарец, М. А. Пилинська, Ж. М. Минченко,  
Ж. А. Мишарина, В. Г. Федоренко*

*ГУ “Національний науковий центр радіаційної медицини  
НАМН України”, г. Київ*

Нормальный кариотип установлен у 14 из 20 больных с МДС. У 3 облученных лиц выявлены неклональные структурные хромосомные aberrации. Клональные нарушения кариотипа зарегистрированы у 3 пациентов — 1 жителя загрязненной радионуклидами территории и 2 необлученных лиц. Концентрация VEGF сыво-

ротки крови у облученных больных с МДС была достоверно ниже относительно необлученных лиц; у облученных больных с ХММЛ — достоверно выше. Наличие корреляционных связей между цитогенетическими эффектами, концентрацией VEGF сыворотки крови и основными показателями периферической крови и костного мозга подтверждает их прогностическое значение для акселерации МДС.

**Ключевые слова:** хромосома, кариотип, хромосомные aberrации, васкулярный эндотелиальный фактор роста, миелодиспластический синдром, Чернобыльская катастрофа.

**CYTOGENETIC PECULIARITIES AND VASCULAR ENDOTHELIUM  
GROWTH FACTOR BLOOD CONCENTRATION IN MYELODYSPLASTIC  
SYNDROME PATIENTS SUFFERED DUE TO CHORNOBYL NPP ACCIDENT**

T. F. Liubarets, M. A. Pilinska, J. M. Minchenko,  
L. A. Misharina, V. G. Fedorenko

SI "National Research Centre for Radiation Medicine,  
National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

Normal karyotype in 14 from 20 patients with MDS was observed. In 3 exposed individuals non-clonal structural chromosomal aberrations were revealed. In 3 patients (one resident of contaminated area and two unirradiated persons) clonal chromosome abnormalities were recorded. VEGF blood concentration in irradiated MDS patients was significantly lower than in non-exposed ones, in irradiated CMML patients it was significantly higher. The presence of high correlations between cytogenetic effects, VEGF blood concentration and main indices of peripheral blood and bone marrow confirmed their predictive value for MDS acceleration.

**Key words:** chromosome, karyotype, chromosome aberrations, vascular endothelium growth factor, myelodysplastic syndrome, Chornobyl NPP accident.