

Е.Э. Ружинская  
Л.М. Исакова  
Н.Н. Третьяк

Институт гематологии  
и трансфузиологии  
АМН Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:** костный мозг, МДС, клеточный цикл, проточная цитофлюориметрия.

## ЦИТОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Резюме.** Методом проточной цитофлюориметрии исследованы параметры клеточного цикла в образцах костного мозга (КМ) больных с миелодиспластическим синдромом (МДС). Анализ полученных результатов свидетельствует о зависимости величины фазы покоя G0/1 от количества бластных клеток. Более зрелые миелоидные клетки обладали высокой пролиферативной активностью (фазы S + G2/M). В то же время количество клеток пролиферирующего пула КМ варьировало по сравнению с контрольными показателями в широком диапазоне, что свидетельствует о неэффективном гемопоэзе у больных с МДС. Установлены маркерные цитокинетические параметры, которые в комплексе с клинико-гематологическими, цитологическими, цитогенетическими и другими показателями могут служить прогностическими критериями течения заболевания и общей выживаемости больных с МДС.

### ВВЕДЕНИЕ

Клеточный гомеостаз в организме поддерживает-ся путем баланса между процессами клеточной пролиферации и гибели. Нарушение данного равновесия за счет либо неконтролируемой пролиферативной активности определенных популяций клеток, либо усиленного или недостаточно активируемого апоптоза играет ключевую роль в патогенезе многих, в том числе онкогематологических, заболеваний [1, 2, 3].

В последнее время особый интерес вызывает изучение различных патогенетических аспектов миелодиспластического синдрома (МДС), как одного из наиболее сложных гематологических заболеваний, имеющего клональную природу и характеризующегося неэффективным гемопоэзом.

Несмотря на еще недавнее трактование данной патологии как «предлейкозного состояния», МДС имеет свои, отличающиеся от острой лейкемии (ОЛ), особенности. Одна из них — существование маркерного для МДС феномена, так называемого антонима: наибольшее количество апоптотических клеток (до 90%) выявляют в пролиферирующей популяции, то есть в S- и G2/M-фазах клеточного цикла (КЦ). Процентное соотношение количества S-фазных и апоптотических клеток используется для оценки течения опухолевого процесса.

Как известно [4], МДС характеризуется высоким уровнем пролиферации клеток миелоидного ряда с более короткой (почти в два раза) продолжительностью КЦ по сравнению с таковой у субстратных клеток больных острой миелоидной лейкемией (ОМЛ) *de novo*. При этом продолжительность КЦ бластных клеток костного мозга (КМ) больных ОМЛ-post МДС еще выше, чем при первичной ОЛ. В связи с этим высказано предположение [4] о том, что более диф-

ференцированные клетки пролиферируют активнее. Медленная пролиферация бластных клеток при вторичной лейкемии, по сравнению с первичной ОЛ, объясняется вовлечением в трансформацию более примитивных клеток с низким пролиферативным потенциалом. Возможно, данное различие, обусловленное глубиной и степенью поражения клеточного субстрата КМ, объясняет и разную чувствительность первичной и вторичной лейкемии к химиотерапии: ОМЛ-post МДС характеризуется более высокой резистентностью.

Немаловажное значение для прогноза заболевания имеет также уровень плоидности, выражаемый индексом ДНК (ДИ), и отражающий содержание ДНК в клетках, находящихся в фазе G0/1 КЦ [5]. У больных с МДС количество анеуплоидных клеток варьирует в широких пределах [6]. Получены данные [7], согласно которым при МДС отмечали анеуплоидию в 67% бластных клеток/промиелоцитов, среди которых 59% — гиподиплоидные, причем повышение показателя ДИ часто предшествует развитию рецидива у больных с МДС, что является отражением кариотипических аномалий [7, 8].

В последнее время в клинической онкогематологии широко используются данные параметров КЦ, полученные методом проточной ДНК-цитометрии, для определения прогноза заболевания и контроля эффективности проводимой терапии. Кроме того, данный метод позволяет контролировать динамику роста опухолевого клона и выявлять минимальную остаточную болезнь у пациентов с анеуплоидной фракцией в ремиссии заболевания. Большинство исследований цитокинетических параметров касается опухолевого клона при различных лейкемиях,

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

относительно МДС данные являются малочисленными и неоднозначными.

Цель данного исследования — оценка особенностей КЦ гемопоэтических клеток КМ больных с МДС для выявления дополнительных прогностических критериев заболевания.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал для исследований брали у больных, находящихся на стационарном лечении в отделении заболеваний системы крови Института гематологии и трансфузиологии АМН Украины, а также в гематологическом отделении Главного военного госпиталя МО Украины. Исследуемую группу составляли пациенты с впервые установленным диагнозом. В контрольную группу вошли практически здоровые лица (10 человек) без гематологических заболеваний в анамнезе.

Работа базируется на результатах исследования КЦ пунктата КМ 22 больных с МДС (17 мужчин, медиана возраста — 59 лет и 5 женщин, медиана возраста — 68 лет). Верификацию диагноза проводили на основании общеклинических, морфологических, цитохимических и гистологических исследований. Согласно ФАБ-классификации все диагностированные МДС разделили на такие нозологические формы: рефрактерная анемия (РА) — 6, рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ) — 4, хроническая миеломоноцитарная лейкемия (ХММЛ) — 12 (5 — МДС-ХММЛ с миелодиспластическими и 7 — ХММЛ с миелолифферативными признаками заболевания МПЗ-ХММЛ). Разделение ХММЛ на два подтипа осуществляли на основании количества лейкоцитов в периферической крови (более или менее  $13 \times 10^9/\text{л}$ ) в соответствии с предложенным в 1996 г. дополнением к ФАБ-классификации. Для анализа клеточного состава костномозгового пунктата мазки окрашивали по методу Романовского — Гимзы.

Параметры КЦ (количество клеток в G0/1-, S- и G2/M-фазах) и плоидность ДНК гемопоэтических клеток в образцах КМ изучали методом проточной цитофлюориметрии (FACScan, «Becton Dickinson», США) с применением интеркалирующего красителя йодистого пропидия (модифицированный метод Nicoletti [9]). Результаты исследования представлены в виде ДНК-гистограмм, проанализированных посредством специализированной математической программы ModFit LT V 2.01 (BDIS, США) с учетом рекомендаций DNA Cytometry Consensus Conference (1993).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statsoft Statistica V 6.0. Для каждого исследуемого показателя определяли: среднее значение, стандартное отклонение от среднего значения в пределах одной группы. Достоверность отличий данного показателя от нормы и от других аналогичных показателей при сравнении групп между собой определяли по непараметрическому

критерию Манна — Уитни. Для определения наличия корреляции между отдельными показателями использовали непараметрический критерий Спирмана. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана — Майера. Оценку зависимости функции выживания от исследуемых параметров осуществляли методом регрессионного анализа по Коксу.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средние значения величины основных параметров КЦ КМ представлены в табл. 1. Как видно из данных таблицы, МДС — заболевание с довольно высоким пролиферативным потенциалом гемопоэтических клеток КМ (фаза КЦ S + G2/M), наибольшим при РА. При малигнизации процесса (РАИБ, ХММЛ) отмечали некоторое уменьшение относительного количества пролиферирующих клеток с приближением к нормальным показателям у больных с РАИБ. Маркерным в плане оценки степени малигнизации оказался параметр G0/1/(S + G2/M), отражающий динамику изменений кинетического состояния клеток. Указанное соотношение у пациентов с МДС в целом ниже по сравнению с контролем. Полученные результаты подтвердили данные [4, 10, 11] о довольно высоком пролиферативном потенциале гемопоэтических клеток больных с МДС.

Таблица 1

Параметры КЦ в контрольной группе и при различных нозологических формах МДС

Группа	Количество клеток КМ (M ± m, %) в фазах КЦ				G0/1 S + G2/M
	G0/1	S	G2/M	S + G2/M	
РА	74,1 ± 3,7*	20,4 ± 3,2	5,5 ± 1,6	25,9 ± 3,7*	3,71 ± 1,23*
РАИБ	85,0 ± 3,8	11,5 ± 2,7	3,5 ± 1,3	15,0 ± 3,8	6,67 ± 1,32
ХММЛ	80,4 ± 5,2	16,2 ± 4,7	3,4 ± 1,2	19,6 ± 5,2	6,75 ± 3,22
МДС в целом	79,5 ± 3,1	16,5 ± 2,8	4,0 ± 0,8	20,5 ± 3,1	5,72 ± 1,49
Контрольная	85,4 ± 2,0	11,92 ± 1,6	2,72 ± 0,4	14,6 ± 2,0	6,20 ± 0,90

\*Достоверные отличия в сравнении с контрольной группой,  $p < 0,05$ .

Проведена оценка относительного содержания клеточных популяций КМ больных с МДС (табл. 2). С помощью корреляционного анализа по Спирману выявили взаимосвязь между относительным содержанием в миелограмме пациентов с МДС бластных клеток, нейтрофильных гранулоцитов (НГ), моноцитов и количеством клеток в разных фазах КЦ диплоидной популяции КМ (табл. 3). Из приведенных данных видно, что морфологически идентифицируемое количество бластных клеток обратно коррелирует с пролиферирующим пулом диплоидной популяции КМ и имеет прямую взаимосвязь с содержанием клеток в фазе покоя G0/1 КЦ. Данные взаимоотношения являются статистически достоверными. Накопление бластных клеток в фазе G0/1 свидетельствует о зависимости клеток в фазе покоя от величины опухолевой массы в КМ больных с МДС. Проллиферативный потенциал КМ поддерживается, вероятно, за счет более зрелых клеток миелоидной линии гемопоэза вследствие наличия положительной корреляции между количеством кле-

ток в S- и S + G2/M-фракциях и количеством НГ в миелограмме больных с МДС.

Таблица 2

Миелограммы больных с различными формами МДС и практически здоровых лиц

Показатель, %	Диагноз заболевания				
	РА	РАИБ	ХММЛ	МДС в целом	Норма
Бласты	1,7 ± 0,4	8,2 ± 0,9*	4,5 ± 0,9*	5,0 ± 0,6*	1,0 ± 0,1
Моноциты	2,7 ± 1,0	3,0 ± 1,1	17,0 ± 1,9*	9,3 ± 1,4	1,7 ± 0,4
НГ <sup>1</sup>	28,6 ± 4,7*	19,6 ± 2,3*	41,2 ± 3,6	31,5 ± 2,5*	36,1 ± 4,2
Лимфоциты	11,9 ± 2,6	26,5 ± 5,7	7,9 ± 0,9	14,6 ± 2,2	9,1 ± 1,2

\*Статистически достоверные отличия по сравнению с нормой, p < 0,05, <sup>1</sup>палочкоядерные и сегментоядерные НГ.

Таблица 3

Корреляционная связь между показателями КЦ диплоидной популяции КМ и показателями миелограмм больных с МДС

Сравниваемые показатели по КЦ и миелограмме, %	Показатель корреляции	
	Коэффициент корреляции, Spearman R	Уровень достоверности, p
Клетки в фазе S – бласты	-0,51289	0,014649*
Клетки в фазе S + G2/M – бласты	-0,45923	0,031555*
Соотношение (S + G2/M)/G0/1 – бласты	-0,45923	0,031555*
Клетки в фазе G0/1 – бласты	0,45923	0,031555*
Клетки в фазе S – НГ <sup>1</sup>	0,41403	0,055418
Соотношение (S + G2/M) – НГ	0,40124	0,064199
Клетки в фазе G0/1 – НГ	-0,40124	0,064199
Клетки в фазе S – моноциты	-0,22354	0,317294
Соотношение (S + G2/M) – моноциты	-0,18999	0,397065
Клетки в фазе G0/1 – моноциты	0,18999	0,397065
Бласты – НГ	-0,38119	0,049785*
НГ – моноциты	0,44701	0,019405*

\*Статистически достоверная корреляция; <sup>1</sup>палочкоядерные и сегментоядерные НГ.

Учитывая данные взаимоотношения, можно предположить, что увеличение доли клеток в фазе покоя и соответственно значения цитокинетического параметра G0/1/(S + G2/M) при эволюции в течение заболевания (особенно у пациентов с РАИБ) является отражением накопления опухолевой массы в КМ. Этот факт объясняется тем, что менее зрелые клетки имеют более длительное время прохождения по КЦ согласно данным литературы [4, 12].

При оценке индивидуальных показателей КЦ и их средних значений отмечена довольно большая вариабельность основных показателей КЦ у пациентов с МДС, что также совпадает с данными других исследователей [6, 13]. В группе практически здоровых лиц отмечали достаточно высокую устойчивость показателей, что свидетельствует о стабильности процессов нормального кроветворения, в отличие от группы пациентов с МДС, где разброс индивидуальных параметров КЦ отражает неэффективную природу гемопоэза. Значения коэффициента вариации (CV, %) основных показателей КЦ у больных с МДС и в группе контроля представлены в табл. 4.

Таблица 4

Коэффициент вариации (CV, %) параметров КЦ КМ у лиц контрольной группы и больных с МДС

Группа	Вариабельность параметров КЦ				
	G0/1	S	G2/M	S + G2/M	G0/1 S + G2/M
Контрольная	4,69	27,81	30,99	27,38	32,52
РА	12,39	37,81	74,35	35,45	41,75
РАИБ	9,03	47,17	76,33	51,17	63,66
ХММЛ	22,38	101,49	122,91	91,82	112,52
МДС в целом	18,34	78,91	97,01	71,20	91,07

Наиболее гетерогенная по всем измеряемым параметрам КЦ — группа пациентов с ХММЛ. Это объясняется наличием внутри данной патологии двух вариантов гемопоэза — с миелодиспластическими (МДС-ХММЛ) и миелопролиферативными (МПЗ-ХММЛ) признаками, которые отличались значением пролиферативного пула (S + G2/M) — (17,3 ± 3,5%) и (26,0 ± 6,6%) соответственно. Более высокая пролиферативная активность гемопоэтических клеток у пациентов с МПЗ-ХММЛ имеет значение относительно их лучшей восприимчивости к проводимой терапии. Кроме того, именно в этой группе выявляли наличие анеуплоидных клеточных популяций в КМ у 4 из 12 больных (33%). Все четверо принадлежали к подгруппе МПЗ-ХММЛ. Величина их анеуплоидного клеточного пула колебалась от 13 до 70%. Пример анализа КЦ КМ пациента с анеуплоидией приведен на рис. 1.

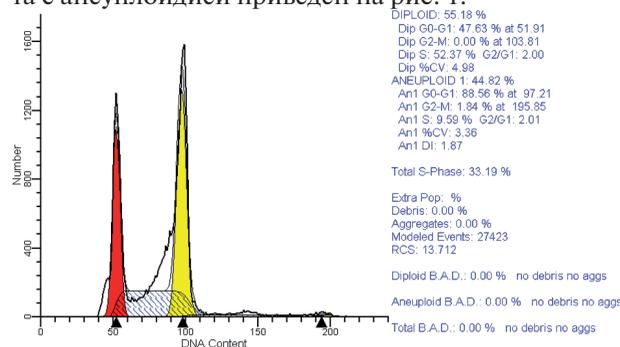


Рис. 1. ДНК-гистограмма клеток КМ больного с МПЗ-ХММЛ

Диплоидная популяция клеток выделена черным цветом, анеуплоидная — серым цветом. По горизонтали — количество ДНК в клетках; по вертикали — количество клеток с определенным содержанием ДНК.

Наличие анеуплоидного клона значительно ухудшало прогноз заболевания. Кроме того, существенной является величина анеуплоидной популяции и значение ее плоидности (ДИ). Так, трансформация в ОЛ произошла у 2 из 4 человек с анеуплоидным клоном, один больной умер из-за инфекционных осложнений, еще один имел более благоприятный прогноз вследствие менее выраженной величины анеуплоидной фракции в КМ (12,6%) и ее отсутствия в ПК. При этом у этого пациента отмечали наибольшее количество S-фазных клеток в КМ (46%) и в ПК (40%). Из 4 больных с анеуплоидией у 2 в клетках КМ содержалось околодиплоидное количество ДНК в фазе G0/1 со значениями ДИ, равными 1,12 и 1,18, у 2 — околотетраплоидное с ДИ 1,84 и 1,86. Таким образом, отмечали равновероятное появление в КМ пациентов с МДС анеуплоидной фракции клеток с различной плоидностью. При анализе не выявляли зависимости между прогнозом общей выживаемости больных с МДС и значением ДИ.

В табл. 5 представлена взаимосвязь (по Спирману) между основными показателями миелограммы и количеством анеуплоидных клеток в различных фазах КЦ. Согласно полученным данным величина анеуплоидной популяции (% An) и доля клеток в

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

различных фазах КЦ напрямую зависят от количества бластных клеток КМ вследствие того, что клетки опухолевого клона более склонны к анеуплоидии, чем клетки нормальной популяции. При этом значения величины пролиферирующего клеточного пула (**S + G2/M**) для **обоих вариантов заболевания** (диплоидного и анеуплоидного) не имели достоверных различий:  $(22,15 \pm 2,67\%)$  и  $(21,33 \pm 9,00\%)$  соответственно. Независимо от отсутствия или наличия анеуплоидной фракции клеток в КМ больных, вероятно, большим пролиферативным потенциалом обладают более зрелые миелоидные клетки (наличие положительной корреляции между величиной общей S-фракции КЦ и количеством НГ), а величина фазы покоя G0/1 является отражением величины опухолевого клона.

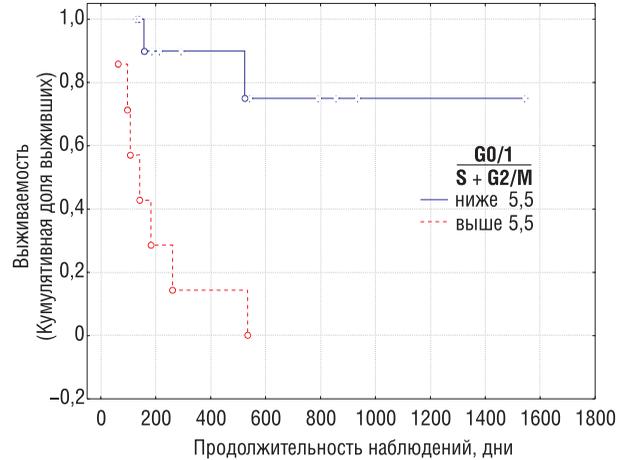
**Таблица 5**  
Корреляционная взаимосвязь между показателями КЦ анеуплоидной популяции (An) КМ и показателями миелограмм и больных с МДС

Сравниваемые показатели по КЦ и миелограмме, %	Показатель корреляции	
	Коэффициент корреляции, Spearman R	Уровень достоверности, p
Ап-клетки в фазе S – бласты	0,48370	0,022561*
Ап-клетки в фазе S+G2/M – бласты	0,48370	0,022561*
Ап-клетки в фазе G0/1 – бласты	0,51567	0,014033*
Ап-фракция – бласты	0,50221	0,017230*
Общее содержание клеток в S фазе – бласты	-0,45967	0,031373*
Общее содержание клеток в S фазе – НГ <sup>1</sup>	0,57853	0,004793*

\*Статистически достоверная корреляция; <sup>1</sup>палочкоядерные и сегментоядерные НГ.

Для установления взаимосвязи основных показателей КЦ с показателями выживаемости больных, а также характера этой взаимосвязи, проведен регрессионный анализ по Коксу. Результаты анализа позволили выявить следующие цитокINETические параметры, с высокой степенью достоверности отражающие прогноз заболевания, как в пределах группы лиц с отсутствием анеуплоидного клона, так и во всей группе больных с МДС: относительное количество клеток в фазе синтеза для диплоидной популяции — S ( $p < 0,0003$ ), total S ( $p < 0,002$ ), в пролиферирующем пуле диплоидной популяции — (S + G2/M) ( $p < 0,0002$ ), в фазе покоя для диплоидной популяции — G0/1 ( $p < 0,0002$ ), в пре-/митотической фазе для диплоидного и анеуплоидного вариантов — G2/M ( $p < 0,01$ ) и An G2/M ( $p < 0,04$ ) соответственно, а также соотношения S/G0/1 ( $p < 0,0003$ ) и (S + G2/M)/G0/1 ( $p < 0,0002$ ) в пределах диплоидной популяции клеток. Для каждого параметра определяли пограничное значение, по которому классифицировали больных на две группы, достоверно отличающиеся по общей выживаемости. Показано, что больные, в КМ которых 12% и более клеток находятся в S-фазе и свыше 14,6% — в пролиферирующем пуле (S + G2/M), имели более благоприятный прогноз. С другой стороны, наличие в фазе покоя G0/1 более 85% клеток и значение цитокINETического показателя G0/1/(S + G2/M) больше 5,5 соответствовали меньшей продолжительности жизни

(рис. 2). Исследования, проведенные С.М. Монте-сиссо и соавторами [6, 14], также подтвердили предположение о том, что высокий процент клеток в S- и G2/M-фазах коррелирует с благоприятным прогнозом заболевания. Это может быть объяснено тем, что величина пролиферативного потенциала у больных МДС отражает степень сохранности пула нормальных гемопоэтических клеток.



**Рис. 2.** Зависимость кумулятивной доли выживших пациентов с МДС от значения цитокINETического показателя  $\frac{G0/1}{S + G2/M}$

Показано, что МДС в целом — заболевание с довольно значительным пролиферативным потенциалом; наиболее низкое соотношение G0/1/(S + G2/M) отмечено у пациентов с РА; указанное соотношение повышается по мере накопления бластных клеток в фазе G0/1. Пролиферативная активность поддерживается, вероятно, за счет более зрелых миелоидных клеток, а при наличии анеуплоидной популяции — всех гемопоэтических клеток анеуплоидного клона. Кроме того, при МДС отмечают снижение стабильности (в сравнении с нормой) основных показателей КЦ с довольно значительной вариабельностью пролиферативной активности гемопоэтических клеток КМ. Сопоставление значений основных параметров КЦ с продолжительностью наблюдения больных дало возможность выявить маркерные цитокINETические прогностические критерии, которые в сочетании с клинико-гематологическими, цитологическими, цитогенетическими и другими показателями могут уточнить прогноз течения заболевания и общей выживаемости больных с МДС.

## ВЫВОДЫ

1. Характеристика КЦ при МДС является важным дополнительным показателем степени злокачественности заболевания, а также имеет прогностическое значение для оценки общей выживаемости больных.

2. МДС является патологией с довольно высоким пролиферативным потенциалом, которым обладают зрелые миелоидные клетки. Увеличение количества

клеток в фазе покоя G0/1 соответствовало накоплению опухолевой массы (бластные клетки).

3. Отмечена значительная вариабельность основных показателей КЦ у больных с МДС, что отражает неэффективность гемопоэза при данной патологии.

4. Выделены прогностически маркерные цитокинетические параметры. Показано, что при содержании в пролиферативном пуле (S + G2/M) более 14,6%, в фазе покоя G0/1 менее 85% гемопоэтических клеток, а также при значении цитокинетического параметра, отражающего соотношение (G0/1/(S + G2/M)), менее 5,5, пациенты с МДС имели более благоприятный прогноз общей выживаемости.

5. Выявлено, что наличие анеуплоидной популяции клеток в КМ больных с МДС — один из ведущих факторов неблагоприятного прогноза заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Rosenfeld C, List A. A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapies. *Leukemia* 2000; **14** (1): 2–8.
- Span LFR, Raymakers RAP, Rytten ESM, De Witte Th. Proliferation and apoptosis characteristics in vitro in myelodysplasia, AML and normal bone marrow. Abst. 7<sup>th</sup> meeting of the EHA. *Hematol J* 2002; **2**: (supl. 1).
- Bincoletto C, Saad ST, Soares da Silva E, Queiroz ML. Autonomous proliferation and bcl-2 expression involving haematopoietic cells in patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Cancer* 1998; **78** (5): 621–4.
- Ража А, Мандель С, Шетти В и др. Новые представления о биологии миелодиспластических синдромов: усиленный апоптоз и роль цитокинов. *Гематол трансфузиол* 1999; **44** (4): 25–9.
- Винделов Л, Христенсен И. Проточный цитометрический анализ ДНК и его применение в клинической и экспериментальной онкологии. *Гематол трансфузиол* 1994; **39** (6): 8–12.
- Riccardi A, Montecucco CM, Danova M, et al. Flow cytometric evaluation of proliferative activity and ploidy in myelodysplastic syndromes and acute leukemias. *Basic Appl Histochem* 1986; **30** (2): 181–92.
- Widell S, Hast R, Auer G, et al. DNA image cytometry in MDS bone marrow smears. *Br J Haematol* 1999; **105**: 960–5.
- Kakosimos GK, Giotopoulou SG, Dokou ED, et al. Cell cycle analysis of bone marrow cells with flow cytometry in myelodysplastic syndromes. 7<sup>th</sup> meeting of the Eur. Hem As Florence, Italy, 6–9 June 2002. *Hematol J* 2002; **3** (1): Abst.
- Nicoletti N, Migliorati G, Pagliacci M, et al. A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium

iodide staining and flow cytometry. *J Immun Methods* 1991; **139**: 271–9.

10. Шишина РН, Шмаров ДА, Быкова ИА, Козинец ГИ. Сравнительная оценка клеточного цикла миелокариоцитов больных гемодепрессиями. *Клин лаборатор диагност* 2000; (2): 16–8.

11. Lin CW, Manshouri T, Jilani I, et al. Proliferation and apoptosis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2002; **26** (6): 551–9.

12. Span LF, Dar SE, Shetty V, et al. Apparent expansion of CD34+ cells during the evolution of myelodysplastic syndromes to acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1998; **12** (11): 1685–95.

13. Шмаров ДА, Кучма ЮМ, Козинец ГИ. Проточная цитометрия клеток костного мозга в норме, при анемиях различной этиологии и острых лейкозах. *Клин лаборатор диагност* 1997; (10): 3–5.

14. Montecucco C, Riccardi A, Traversi E, et al. Flow cytometric DNA content in myelodysplastic syndromes. *Cytometry* 1983; **4** (3): 238–43.

## CYTOKINETICS OF HAEMOPOIESIS IN MYELODYSPLASTIC PATIENTS

*Y.E. Ruzhinskaya, L.M. Isakova, N.N. Tretjak*

**Summary.** *Flow cytofluorometry was applied to study parameters of the cell cycle in bone marrow samples of myelodysplastic patients. Analysis of the findings suggests about dependence of the duration of the resting phase G0/1 on the number of blasts. More mature myeloid cells (phases S + G2/M) were proliferatively active. At the same time, the number of cells in the bone marrow's proliferative pool varied compared to control in a wide range suggesting about inefficient haemopoiesis in myelodysplastic patients. Marker cytokinetic parameters are identified which, along with clinical/hematological, cytological, cytogenetic, and other specifics, can serve as prognostic criteria of the course of the disease and general survivability of myelodysplastic patients.*

**Key Words:** bone marrow, myelodysplastic syndrome, cell cycle, flow cytofluorometry.

### Адрес для переписки:

Ружинская Е.Э.

04060, Киев, ул. М. Берлинского, 12

Институт гематологии и трансфузиологии

АМН Украины, лаборатория цитологии

и иммунологии

E-mail: Ruzhinskaya2005@yandex.ru