

DOI: 10.18523/2617-4529.2026.9.89-96

УДК 576.535+616.411+612.119+57.086.833.4

Стародуб Г. С.<sup>1</sup>, Горяїнова Н. В.<sup>1</sup>, Третяк Н. М.<sup>1</sup>,

Руссу І. З.<sup>2</sup>, Пахаренко М. В.<sup>2</sup>, Луніна К. Є.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології  
Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

<sup>2</sup> Національний університет «Києво-Могилянська академія» (НаУКМА), Київ, Україна

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КЛІТИН-ПОПЕРЕДНИКІВ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ПРИ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНОМУ СИНДРОМІ

Одним із важливих механізмів патогенезу мієлодиспластичного синдрому (МДС) є дисбаланс прозапальних цитокінів у кістково-мозковому мікрооточенні, який призводить до змін у функції гемопоетичних стовбурових клітин. Значне місце серед них посідає інтерлейкін (IL-1), що бере участь у регуляції проліферації, диференціювання та апоптозу клітин кровотворної системи. Метою цього дослідження було встановлення функціонального потенціалу гемопоетичних клітин-попередників і їх взаємозв'язку з концентрацією IL-1 у сироватці крові та клініко-гематологічним перебігом у хворих на МДС, лікованих азацитидином за стандартним протоколом. Клініко-гематологічне обстеження пройшла 31 особа з МДС. Визначали кількість бластних клітин у периферичній крові і концентрацію IL-1 у сироватці крові. У культурі клітин хворих досліджували колоніє- і кластероутворення гемопоетичних клітин-попередників кісткового мозку (КМ). Аналіз результатів досліджень показав, що в пацієнтів із МДС РАНБІІ на тлі зростання концентрації IL-1 та прогресування захворювання в культурі клітин КМ спостерігається зменшення кількості нормальних колоній, зростання кількості дрібних або атипичних колоній, збільшення кластероутворюючої здатності клітин-попередників, що свідчить про дефект гемопоезу на рівні гемопоетичних стовбурових клітин і клітин-попередників.

**Ключові слова:** гемопоетичні стовбурові клітини, гемопоетичні клітини-попередники, злоякісна трансформація, нестабільність геному, мієлодиспластичний синдром, азацитин, культура клітин *in vitro*.

### Вступ

Мієлодиспластичний синдром (МДС) – це гетерогенна група клональних захворювань гемопоетичної стовбурової клітини (ГСК), для яких характерні цитопенія, неефективний гемопоез і ризик трансформації в гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) [1,2]. Одним із важливих механізмів патогенезу МДС є дисбаланс прозапальних цитокінів у кістково-мозковому мікрооточенні, який призводить до змін у функції мезенхімальних стовбурових клітин [3,4]. Значне місце серед них посідає інтерлейкін (IL-1), який бере участь у регуляції

проліферації, диференціювання та апоптозу клітин кровотворної системи. IL-1 стимулює продукцію вторинних медіаторів, які мають мієлосупресивний ефект, що стає важливим фактором патологічного ремоделювання гемопоезу [5-7]. Хронічна активація IL-1-залежних сигнальних шляхів (NF-κB, MAPK) і активація NLRP3-інфламасоми призводять до порушення функції ГСК і клітин-попередників, сприяючи розвитку неефективного гемопоезу та прогресуванню МДС. IRAK1 часто гіперактивний при МДС і підтримує виживання патологічного клону [8-10].

У хворих на МДС часто спостерігається підвищення рівня ІЛ-1 у сироватці крові. При МДС РАНБ І рівень ІЛ-1 помірно підвищений, цитокін стимулює проліферацію клітин-попередників та водночас посилює апоптоз, формуючи неефективний гемопоез [11,12]. У процесі прогресування МДС концентрація ІЛ-1 значно зростає, посилюючи синтез інших прозапальних цитокінів [13]. Водночас змінюється баланс між проліферацією та диференціюванням клітин, що корелює з погіршенням показників периферичної крові та зростанням рівня бластних клітин у КМ, що призводить до трансформації МДС у ГМЛ [14,15].

**Метою** цього дослідження було встановлення функціонального потенціалу гемопоетичних клітин-попередників та їх взаємозв'язку з концентрацією ІЛ-1 у сироватці крові і клініко-гематологічним перебігом у хворих на МДС.

#### Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано дані 31 хворого з діагнозом МДС РАНБ ІІ, із них 17 (54,8 %) чоловіки, 14 (45,1 %) жінки віком від 52 до 79 років, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань системи крові та консультативній поліклініці Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України». Верифікацію діагнозу проведено відповідно до критеріїв ВООЗ мієлоїдних неоплазій 2008 року [16,17]. Пацієнти отримували азацитидин за стандартним протоколом: 75 мг/м<sup>2</sup>/день; протягом 7 днів, кожні 28 днів корекцію дози проводили з урахуванням гематологічної токсичності препарату.

Дослідження виконано згідно із загальноприйнятими етичними нормами та принципами, визнаними Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації, яка передбачає інформовану згоду пацієнтів на участь у наукових дослідженнях. Пацієнти надавали письмову згоду для проведення наукових досліджень з їхнім біологічним матеріалом.

Рівень ІЛ-1 визначали методом твердофазного аналізу за допомогою аналізатора Multiscan Ascent «Labsystems» і тест-систем «Diaclone» та вимірювали у пг/мл.

Для виявлення гемопоетичних клітин-попередників у культурі *in vitro* було досліджено КМ обстежених осіб. Зразки КМ розбавляли фосфатним буфером PBS (Invitrogen, Німеччина) у співвідношенні 1 : 3. Клітинну суспензію відділяли центрифугуванням (30 хв за 750 g) у градієнті Nystopaque (Sigma-Aldrich, США) щільністю 1,077 г/мл. Відмивання клітин проводили центрифугуванням протягом 10 хв (250 g) у PBS;

процедуру повторювали тричі. Підрахунок кількості клітин в отриманих суспензіях проводили після додавання трипанового синього в камері Горяєва (ПАО «Склоприлад», Україна). Кількість колоній визначали під інвертованим мікроскопом. Колонії розділяли на компактні, компактні з «вінчиком», дифузні та атипіві. Їх вивчали з використанням інвертованого мікроскопа (Zeiss, Німеччина) зі збільшенням  $\times 100$  і  $\times 200$  на 12–14-ту добу культивування.

Обрахунок результатів культивування КУО-ГМ і КЛУО-ГМ здійснювали на 12–14-ту добу культивування з використанням інвертованого мікроскопа (Zeiss, Німеччина) зі збільшенням  $\times 100$ . За колонію приймали агрегати, до складу яких входило понад 40 клітин [14]. Клітинні агрегати, що містили від 2 до 40 клітин, вважали кластерами. Ефективність колонієутворення (ЕКУ), як кількість колонієутворюючих одиниць (КУО), визначали з розрахунку на  $1 \times 10^5$  культивованих мієлокаріоцитів. Кількість кластероутворюючих одиниць (КЛУО) розуміли як кількість кластерів на  $1 \times 10^5$  експлантованих клітин [15].

Статистичний аналіз отриманих даних виконували за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel. Для перевірки відповідності емпіричних розподілів закону нормального розподілу застосовували критерії Колмогорова та Пірсона. Описова статистика для кількісних показників охоплювала розрахунок середнього арифметичного ( $\mu$ ), стандартної похибки середнього ( $S_x$ ) та середньоквадратичного відхилення ( $\delta$ ).

#### Результати

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у 4 (12,9 %) хворих на МДС РАНБ ІІ, які досягли повної / часткової відповіді, вміст ІЛ-1 у сироватці крові знизився в 1,7 раза порівняно з показником до лікування  $14,6 \pm 1,2$  пг/мл та  $24,6 \pm 3,8$  пг/мл, відповідно. Вміст бластів у КМ знизився в 1,8 раза (до лікування  $15,3 \pm 0,5$  %, після терапії  $8,5 \pm 0,5$  %) ( $p < 0,05$ ). Кількість КУО-ГМ збільшувалась у 1,5 раза після лікування, а кількість КЛУО-ГМ зменшувалась в 1,7 раза після досягнення повної / часткової відповіді (див. таблицю) ( $p < 0,05$ ).

Аналіз результатів культуральних досліджень показав, що порівняно з нормою ( $38 \pm 3,5$  колоній і  $11,5 \pm 1,5$  кластерів на  $1 \times 10^5$  експлантованих клітин) найкращі результати отримано з досягненням повної / часткової відповіді на лікування азацитидином. ЕКУ дорівнювала  $28,6 \pm 2,3$  колоній. У цю групу увійшли 4 хворих. Вміст інтерлейкіну в сироватці крові в цієї групи осіб виявився найменшим і дорівнював  $14,6 \pm 1,2$  пг/мл.

Таблиця

**Функціональна активність гемопоетичних клітин-попередників  
(КУО-ГМ та КлУО-ГМ) і вміст ІЛ-1 у різні періоди перебігу МДС РАНБ ІІ**

Показник	МДС РАНБ І до лікування n = 31	МДС РАНБ ІІ повна / часткова відповідь n = 4 (12,9 %)	МДС РАНБ ІІ стабілізація n = 12 (38,7 %)	МДС РАНБ ІІ відсутність відповіді n = 9 (29,0 %)	МДС РАНБ ІІ трансформація в ГМЛ n = 6 (19,3 %)
Бласти у КМ, %	15,3 ± 0,5	8,5 ± 0,5	13,2 ± 1,3	17,6 ± 0,9	32,5 ± 2,8
ІЛ-1, пг/мл	24,6 ± 3,8	14,6 ± 1,2	17,9 ± 2,1	32,3 ± 2,2	42,3 ± 5,4
КУО-ГМ × 10 <sup>5</sup> кл.	19,0 ± 1,8	28,6 ± 2,3	22,3 ± 1,2	10,2 ± 0,5	5,1 ± 0,5
КлУО-ГМ × 10 <sup>5</sup> кл.	26,4 ± 2,3	15,3 ± 0,5	27,3 ± 2,8	29,6 ± 1,4	44,3 ± 3,6

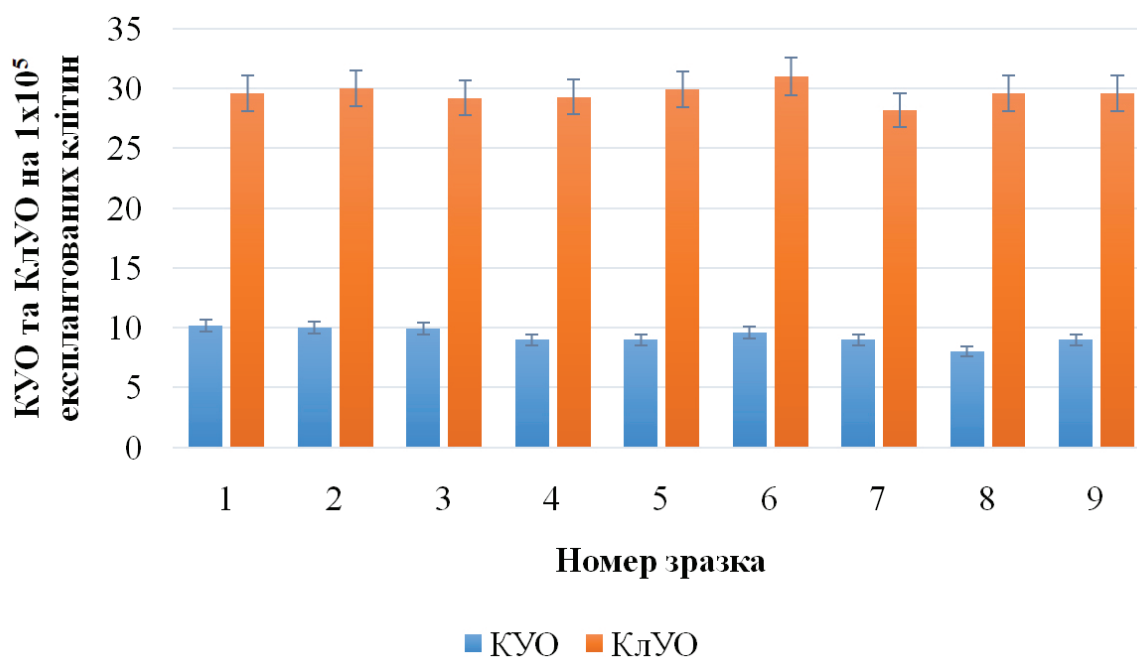
Водночас за відсутності відповіді в пацієнтів, які становили 29,0 % від усієї групи обстежених, ЕКУ дорівнювала 10,2 ± 0,5 колоній, що супроводжувалось підвищенням концентрації інтерлейкіну в сироватці хворих до 32,3 ± 2,2 пг/мл.

Ситуація погіршувалась у разі трансформації в ГМЛ, коли кількість колоній зменшувалась до 5,1 ± 0,5 на 1×10<sup>5</sup> експлантованих клітин, тоді як концентрація інтерлейкіну сягала 42,3 ± 5,4 пг/мл. Збільшення концентрації інтерлейкіну в сироватці крові супроводжувалось формуванням дрібних або атипичних колоній, які становили 10,0–26,5 % КУО-ГМ, і різким підвищенням кластероутворення в культурі (44,3 ± 3,6 на 1×10<sup>5</sup> експлантованих клітин), що у 4 рази перевищувало показник норми (рис. 1).

У групі хворих зі стабілізацією МДС РАНБ ІІ (n = 12, 38,7 %) відсоток бластів у КМ виявився ближчим до показника, отриманого до лікування (13,2 ± 1,3 % та 15,3 ± 0,5 %, відповідно, p < 0,05).

Концентрація ІЛ-1 у сироватці крові демонструвала тенденцію до зниження після курсів лікування, проте показник статистично недостовірний (див. таблицю). Кількість колоній і кластерів була зіставна з показниками пацієнтів до лікування (див. таблицю).

У групі хворих на МДС РАНБ ІІ (n = 9, 29,0 %), у яких не було відповіді на лікування азицитидином, відсоток бластів у КМ був майже подібним до того, що визначали до лікування (15,3 ± 0,5 % перед терапією та 17,6 ± 0,9 % після). Концентрація ІЛ-1 підвищувалась у 1,3 раза порівняно з показником до лікування та була у 2,2 раза вища, ніж до лікування (див. таблицю) (p < 0,05). Кількість колоній знижувалась в 1,8 раза порівняно з періодом до лікування та була нижчою у 2,8 раза у хворих групи, яка досягала повної / часткової відповіді. Здатність до кластероутворення мала зворотну тенденцію. У групі хворих, у яких не було відповіді на лікування, кількість кластерів



**Рис. 1.** Колонієутворення і кластероутворення в культурі *in vitro* (КУО-ГМ та КлУО-ГМ) гемопоетичних клітин-попередників у ситуації, коли немає відповіді на терапію при МДС РАНБ ІІ (вірогідність порівняння між КУО-ГМ та КлУО-ГМ p < 0,05)

виявилась в 1,9 раза більшою, ніж у групі пацієнтів, що досягла повної / часткової відповіді ( $29,6 \pm 1,4$  та  $15,3 \pm 0,5$ , відповідно) ( $p < 0,05$ ), і дорівнювала показнику хворих до лікування (див. таблицю).

У період трансформації МДС РАНБ II у ГМЛ у групі хворих (19,3 %) відсоток бластних клітин у КМ зростав у 2,1 раза порівняно з дотерапевтичним показником та був у 3,8 раза вищим за показник хворих групи МДС РАНБ II, які досягли повної / часткової відповіді (див. таблицю) ( $p < 0,05$ ). Концентрація IL-1 у сироватці крові групи хворих у період трансформації у ГМЛ в 1,7 раза перевищувала його вміст у хворих до лікування та у 2,8 раза була більшою, ніж у пацієнтів із загальною позитивною відповіддю (рис. 2).

Здатність до утворення колоній клітинами-попередниками КМ хворих на МДС РАНБ II у період трансформації в ГМЛ зменшувалася в 3,7 раза порівняно з ініціальним показником та в 5,6 раза була нижчою, ніж у групи хворих, які досягли повної / часткової відповіді. Утворення кластерів мало зворотну тенденцію та демонструвало в 1,6 раза вищий показник за кількість кластерів у культурі клітин-попередників КМ хворих до лікування і у 2,8 раза більший за кількість кластерів, ніж у групі хворих на МДС РАНБ II, які досягли повної / часткової відповіді.

### Обговорення

Біологічна роль IL-1 полягає в участі в регуляторному процесі гемопоезу через IL-1R1 в активації NF- $\kappa$ B, p38 MAPK і гіперактивації MYD88-IRAK сигнального каскаду. Важливим є факт, що цей цитокін стає домінуючим у разі запалення і майже не потрібен у нормі [18,19]. Для МДС характерне неефективне кровотворення. На кожному етапі прогресування процесу досліджували функціональний потенціал гемопоетичних стовбурових клітин (КУО-ГМ і КлУО-ГМ) кісткового мозку пацієнтів [20,21]. Аналіз даних показав, що в культурі *in vitro* розгортається драматична картина, коли кількість колоній із прогресуванням патологічного процесу стрімко знижується, і на цьому тлі формуються атипичні колонії і кластери, кількість яких зростає. Особливо чіткий взаємозв'язок спостерігається у разі трансформації МДС у ГМЛ. У результаті виразно простежуються показники, які, з урахуванням клінічного перебігу і лабораторних даних на різних стадіях МДС, можуть сприйматися як додаткові прогностичні ознаки розвитку патологічного процесу при МДС.

### Висновки

Згідно з результатами проведеного дослідження, в пацієнтів із МДС наявний взаємозв'язок між колонієутворенням у культурі і концентрацією IL-1 у сироватці крові. На тлі зростання

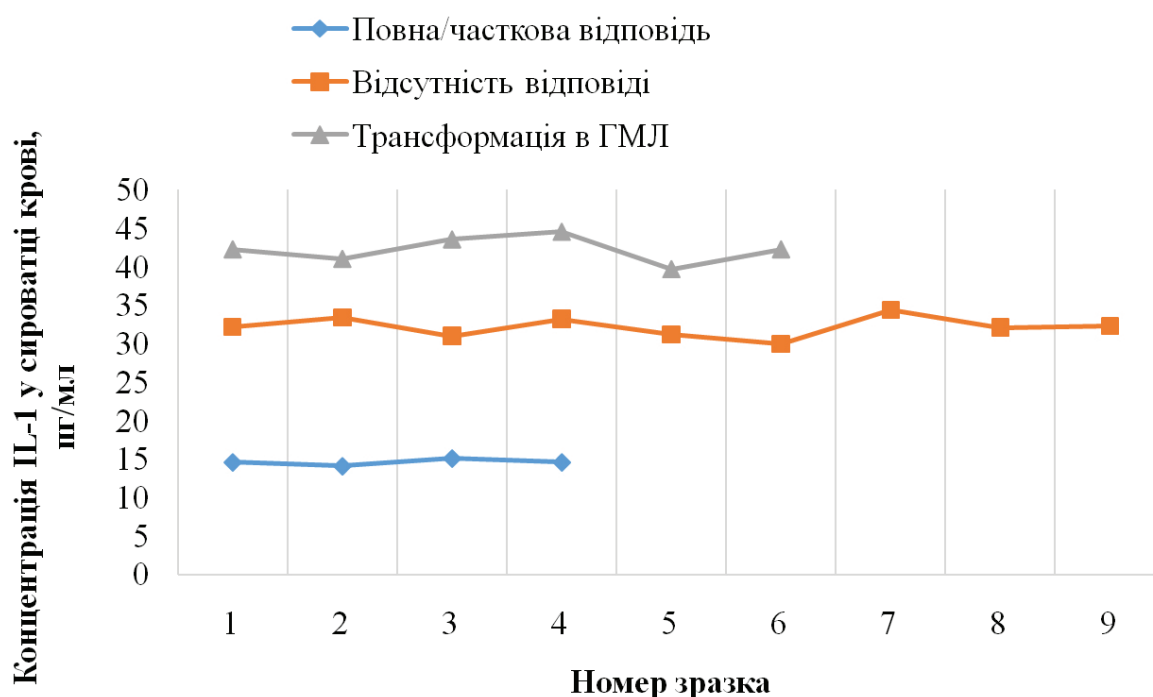


Рис. 2. Концентрація IL-1 у сироватці крові в різні періоди перебігу МДС РАНБ II

концентрації ІЛ-1 та прогресування захворювання в культурі КМ *in vitro* спостерігається зменшення кількості нормальних колоній, зростання кількості дрібних або атипових колоній, збільшення кластероутворюючої здатності клітин-попередників, що свідчить про дефект проліферації прогеніторів. Підвищення концентрації ІЛ-1, пов'язане з прогресуванням патологічного процесу

і з одночасним зниженням кількості колоній та зростанням кількості кластерів у культурі клітин, свідчить про дефект гемопоезу і його регуляції при МДС на рівні гемопоетичних стовбурових клітин і клітин-попередників, що може слугувати додатковою прогностичною ознакою, особливо у разі трансформації МДС РАНБ II у ГМЛ.

#### Список літератури

- Corey SL, Minden MD, Barber DL, Kantarjian H, Wang JCY, Schimmer AD. Myelodysplastic syndrome is the complexity of stem cell diseases. *Rev Cancer*. 2007;7(2):118-29. doi: 10.1038/nrc2047
- Pellagati A, Boultonwood J. The molecular pathogenesis of the MDS. *Eur J Haematol*. 2015;95(1):3-15. doi: 10.1111/ejh.12515
- Hernandez-Barrientos D, Pelayo R, Mayani H. The Hematopoietic Microenvironment: A Network of Niches for the Development of All Blood Cell Lineages. *J Leukoc Biol*. 2023;114(5):404-20.
- Hurwitz SN, Jung SK, Kurre P. Hematopoietic stem and progenitor cell signaling in the niche. *Leukemia*. 2020;34(12):3136-48.
- Caicado F, Manz MG. IL-1 in aging and pathologies of hematopoietic stem cells. *Blood*. 2024;144(4):368-77. doi: 10.1182/blood.2023023105
- Sallman DA, List A. The central role of inflammatory signaling in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2019;133(10):1039-48. doi: 10.1182/blood-2018-10-844654
- Vegivinti CTR, Keesari PR, Veeraballi S, Martins Maia CMP, Mehta AK, Lavu RR, Thakur RK, Tella SH, Patel R, Kakumani VK, Pulakurthi YS, Aluri S, Aggarwal RK, Ramachandra N, Zhao R, Sahu S, Shastri A, Verma A. Role of innate immunological/inflammatory pathways in myelodysplastic syndromes and AML: a narrative review. *Exp Hematol Oncol*. 2023;12(1):60. doi: 10.1186/s40164-023-00422-1
- Kawano Y, Kawano H, LaMere MW, LaMere EA, Byun DK, McGrath KE, Palis J, Bajaj J, Liesveld JL, Katayama Y, Yamazaki S, Kapur R, Calvi LM, Ho TC, Becker MW. IL-1R1 and IL-18 signals regulate mesenchymal stromal cells in an aged murine model of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2025;145(15):1644. doi: 10.1182/blood.2024024818
- Pietras EM, Mirantes-Barbeito C, Fong S, Loeffler D, Kovtonyuk LV, Zhang S, Lakshminarasimhan R, Chin CP, Techner JM, Will B, Nerlov C, Steidl U, Manz MG, Schroeder T, Passegué E. Chronic interleukin-1 exposure drives hematopoietic stem cell toward differentiation at the expense of self-renewal. *Nature Cell Biology*. 2016;18(6):607-18. doi: 10.1038/ncb3346
- Pietras EM. Inflammation: a key regulator of hematopoietic stem cell rate in health and disease. *Blood*. 2017;130(15):1693-8. doi: 10.1182/blood-2017-06-780882
- Chavakis T, Wielockx B, Hajishengallis G. Inflammatory Modulation of Hematopoiesis: Linking Trained Immunity and Clonal Hematopoiesis with Chronic Disorders. *Annual Review Physiology*. 2022;84:183-207. doi: 10.1146/annurev-physiol-052521-013627
- Gerke MB, Christodoulou I, Karantanos T. Definitions, Biology, and Current Therapeutic Landscape of Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms. *Cancers*. 2023;15(15):3815.
- Jahandideh B, Derakhshani M, Abbaszadeh H, Movassaghpour A, Mehdizadeh A, Talebi M, Yousefi M. The pro-inflammatory cytokines effects on mobilization, selfrenewal and differentiation of hematopoietic stem cells. *Hum Immunol*. 2020;81(5):206-17.
- Пахаренко МВ, Білько ДІ, Третяк НМ, Стародуб ГС, Лагоднюк ІО, Білько НМ. Функціональна активність кровотворних клітин-попередників при мієлодиспластичному синдромі в умовах *in vitro*. Наукові записки НАУКМА. Біологія і екологія. 2020;3:48-52. doi: 10.18523/2617-4529.2020.3.48-52
- Білько ДІ, Пахаренко МВ. Особливості функціонування гемопоетичних клітин-попередників кісткового мозку хворих на мієлодиспластичний синдром у культурі *in vitro* і в гелевих дифузійних камерах *in vivo*. Наукові записки НАУКМА. Біологія і екологія. 2022;5:33-8. doi: 10.18523/2617-4529.2022.5.33-38
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
- Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms. *Cancer*. 2009;115(17):3842-7.
- Gondek LP, DeZern AE. Assessing clonal haematopoiesis: clinical burdens and benefits of diagnosing myelodysplastic syndrome precursor states. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e73-e81.
- Zhao M, Li L. Regulation of hematopoietic stem cells in the niche. *Sci China Life Sci*. 2015;58(12):1209-15.
- Li B, Liu J, Qu S, Gale RP, Song Z, Xing R, Liu J, Ren Y, Xu Z, Qin T, Zhang Y, Fang L, Zhang H, Pan L, Hu N, Cai W, Zhang P, Huang G, Xiao Z. Colony-forming unit cell (CFU-C) assays at diagnosis: CFU-G/M cluster predicts overall survival in myelodysplastic syndrome patients independently of IPSS-R. *Oncotarget*. 2016;7(42):68023-32. doi: 10.18632/oncotarget.12105
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489

#### References

- Corey SL, Minden MD, Barber DL, Kantarjian H, Wang JCY, Schimmer AD. Myelodysplastic syndrome is the complexity of stem cell diseases. *Rev Cancer*. 2007;7(2):118-29. doi: 10.1038/nrc2047
- Pellagati A, Boultonwood J. The molecular pathogenesis of the MDS. *Eur J Haematol*. 2015;95(1):3-15. doi: 10.1111/ejh.12515
- Hernandez-Barrientos D, Pelayo R, Mayani H. The Hematopoietic Microenvironment: A Network of Niches for the Development of All Blood Cell Lineages. *J Leukoc Biol*. 2023;114(5):404-20.
- Hurwitz SN, Jung SK, Kurre P. Hematopoietic stem and progenitor cell signaling in the niche. *Leukemia*. 2020;34(12):3136-48.

5. Caicado F, Manz MG. IL-1 in aging and pathologies of hematopoietic stem cells. *Blood*. 2024;144(4):368-77. doi: 10.1182/blood.2023023105
6. Sallman DA, List A. The central role of inflammatory signaling in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2019; 133(10):1039-48. doi: 10.1182/blood-2018-10-844654
7. Vegivinti CTR, Keesari PR, Veeraballi S, Martins Maia CMP, Mehta AK, Lavu RR, Thakur RK, Tella SH, Patel R, Kakumani VK, Pulakurthi YS, Aluri S, Aggarwal RK, Ramachandra N, Zhao R, Sahu S, Shastri A, Verma A. Role of innate immunological/inflammatory pathways in myelodysplastic syndromes and AML: a narrative review. *Exp.Hematol Oncol*. 2023;12(1):60. doi: 10.1186/s40164-023-00422-1
8. Kawano Y, Kawano H, LaMere MW, LaMere EA, Byun DK, McGrath KE, Palis J, Bajaj J, Liesveld JL, Katayama Y, Yamazaki S, Kapur R, Calvi LM, Ho TC, Becker MW. IL-1R1 and IL-18 signals regulate mesenchymal stromal cells in an aged murine model of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2025;145(15):1644. doi: 10.1182/blood.2024024818
9. Pietras EM, Mirantes-Barbeito C, Fong S, Loeffler D, Kovtonyuk LV, Zhang S, Lakshminarasimhan R, Chin CP, Techner JM, Will B, Nerlov C, Steidl U, Manz MG, Schroeder T, Passegué E. Chronic interleukin-1 exposure drives hematopoietic stem cell toward differentiation at the expense of self-renewal. *Nature Cell Biology*. 2016;18(6):607-18. doi: 10.1038/ncb3346
10. Pietras EM. Inflammation: a key regulator of hematopoietic stem cell rate in health and disease. *Blood*. 2017;130(15):1693-8. doi: 10.1182/blood-2017-06-780882
11. Chavakis T, Wielockx B, Hajishengallis G. Inflammatory Modulation of Hematopoiesis: Linking Trained Immunity and Clonal Hematopoiesis with Chronic Disorders. *Annual Review Physiology*. 2022;84:183-207. doi: 10.1146/annurev-physiol-052521-013627
12. Gerke MB, Christodoulou I, Karantanos T. Definitions, Biology, and Current Therapeutic Landscape of Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms. *Cancers*. 2023;15(15):3815.
13. Jahandideh B, Derakhshani M, Abbaszadeh H, Movvassaghpour A, Mehdizadeh A, Talebi M, Yousefi M. The pro-inflammatory cytokines effects on mobilization, selfrenewal and differentiation of hematopoietic stem cells. *Hum Immunol*. 2020;81(5):206-17.
14. Pakharenko M, Bilko D, Tretiak N, Starodub H, Lagodniuk I, Bilko N. Functional activity of hematopoietic progenitor cells in myelodysplastic syndrome *in vitro*. *NRPBE*. 2020;3:48-52. doi: 10.18523/2617-4529.2020.3.48-52. Ukrainian.
15. Bilko D, Pakharenko M. Peculiarities of functioning of hematopoietic progenitor cells of bone marrow of patients with myelodysplastic syndrome in culture *in vitro* and in cell diffusion chambers *in vivo*. *NRPBE*. 2022;5:33-8. doi: 10.18523/2617-4529.2022.5.33-38. Ukrainian.
16. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
17. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms. *Cancer*. 2009;115(17):3842-7.
18. Gondek LP, DeZern AE. Assessing clonal haematopoiesis: clinical burdens and benefits of diagnosing myelodysplastic syndrome precursor states. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e73-e81.
19. Zhao M, Li L. Regulation of hematopoietic stem cells in the niche. *Sci China Life Sci*. 2015;58(12):1209-15.
20. Li B, Liu J, Qu S, Gale RP, Song Z, Xing R, Liu J, Ren Y, Xu Z, Qin T, Zhang Y, Fang L, Zhang H, Pan L, Hu N, Cai W, Zhang P, Huang G, Xiao Z. Colony-forming unit cell (CFU-C) assays at diagnosis: CFU-G/M cluster predicts overall survival in myelodysplastic syndrome patients independently of IPSS-R. *Oncotarget*. 2016;7(42):68023-32. doi: 10.18632/oncotarget.12105
21. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kundgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489

**H. Starodub<sup>1</sup>, N. Goryainova<sup>1</sup>, N. Tretiak<sup>1</sup>,**

**I. Russu<sup>2</sup>, M. Pakharenko<sup>2</sup>, K. Lunina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine” (NRCRM), Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> National University of Kyiv-Mohyla Academy (NaUKMA), Kyiv, Ukraine

## **FUNCTIONAL POTENTIAL OF HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELLS AND THEIR RELATIONSHIP WITH THE CLINICAL-HEMATOLOGICAL COURSE IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME**

### **Abstract**

Myelodysplastic syndromes (MDS) represent a diverse spectrum of clonal disorders originating in hematopoietic stem cells. This group is primarily defined by defective hematopoiesis and peripheral cytopenias, alongside a significant predisposition for progression toward acute myeloid leukemia. One of the important mechanisms of myelodysplastic syndrome pathogenesis is the imbalance of proinflammatory cytokines in the bone marrow microenvironment, which leads to changes in the function of hematopoietic stem cells. A significant place among them is occupied by interleukin (IL-1), which is involved in the regulation of proliferation, differentiation, and apoptosis of hematopoietic system cells. The aim of this study was to establish the functional potential of hematopoietic progenitor cells and their relationship with the concentration of IL-1 in the blood serum and with the clinical and hematological course in patients with

MDS, who were treated with azacitidine according to the standard protocol. 31 individuals with MDS underwent a clinical and hematological examination. The number of blast cells in peripheral blood and the concentration of IL-1 in blood serum were determined. Colony and cluster formation of hematopoietic bone marrow progenitor cells was studied in the culture of patients' cells after 14 days of cultivation. Analysis was performed under an inverted microscope. Statistical processing of the results obtained was carried out. Analysis of the results of the studies and their relationship showed that in patients with MDS RAEBII, along with an increase in the concentration of IL-1 and disease progression, a decrease in the number of normal colonies, an increase in the number of small or atypical colonies, and an increase in the cluster-forming ability of progenitor cells are observed in the culture of bone marrow, which indicates a defect in hematopoiesis at the level of hematopoietic stem and progenitor cells. As a result, distinct patterns emerge which, when integrated with clinical presentation and stage-specific laboratory findings, hold potential as supplementary prognostic markers for MDS progression.

**Keywords:** hematopoietic stem cells, hematopoietic progenitor cells, malignant transformation, genome instability, myelodysplastic syndrome, cell culture *in vitro*.

*Submitted 16.03.2026*

*Accepted 09.04.2026*

*Published 28.05.2026*

---

### Відомості про авторів

#### Authors Information

**Стародуб Галина Сергіївна** – кандидат медичних наук, лікар-гематолог, старший науковий співробітник відділення захворювань системи крові ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

**Halyna Starodub** – PhD in Medicine, Hematologist, Senior Research Associate at the Department of Blood System Diseases of State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Sciences of Ukraine” (NRCRM), Kyiv, Ukraine

<https://orcid.org/0000-0002-8402-2156>

[gal.starodub@gmail.com](mailto:gal.starodub@gmail.com)

**Горяїнова Надія Валеріївна** – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділення захворювань системи крові ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

**Nadiia Goryainova** – Doctor of Science in Medicine, Senior Research Associate, Head of the Department of Blood System Diseases of State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Sciences of Ukraine” (NRCRM), Kyiv, Ukraine

<https://orcid.org/0000-0003-2123-4140>

[igt2@ukr.net](mailto:igt2@ukr.net)

**Третяк Наталія Миколаївна** – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділення захворювань системи крові ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

**Nataliia Tretiak** – Doctor of Science in Medicine, Professor, Chief Researcher at the Department of Blood System Diseases of State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Sciences of Ukraine” (NRCRM), Kyiv, Ukraine

<https://orcid.org/0009-0005-8991-892X>

[igt2@ukr.net](mailto:igt2@ukr.net)

**Руссу Ірина Зіновіївна** – кандидат біологічних наук, завідувачка кафедри лабораторної діагностики біологічних систем Національного університету «Києво-Могилянська академія» (НаУКМА), Київ, Україна

**Iryna Russu** – Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Laboratory Diagnostics of Biological Systems of the National University of Kyiv-Mohyla Academy (NaUKMA), Kyiv, Ukraine

<https://orcid.org/0000-0001-9676-2859>

[iryna.russu@ukma.edu.ua](mailto:iryna.russu@ukma.edu.ua)

**Пахаренко Маргарита Вікторівна** – PhD, старший викладач кафедри лабораторної діагностики біологічних систем Національного університету «Києво-Могилянська академія» (НаУКМА), Київ, Україна

**Marharyta Pakharenko** – PhD in Biology, Senior Lecturer of the Department of Laboratory Diagnostics of Biological Systems of the National University of Kyiv-Mohyla Academy (NaUKMA), Kyiv, Ukraine

<https://orcid.org/0000-0003-2718-5116>

[m.pakharenko@ukma.edu.ua](mailto:m.pakharenko@ukma.edu.ua)

**Луніна Карина Євгенівна** – аспірантка кафедри лабораторної діагностики біологічних систем Національного університету «Києво-Могилянська академія» (НаУКМА), Київ, Україна

**Karyna Lunina** – PhD student at the Department of Laboratory Diagnostics of Biological Systems of the National University of Kyiv-Mohyla Academy (NaUKMA), Kyiv, Ukraine

<https://orcid.org/0009-0001-2940-7870>

[k.deichuk@ukma.edu.ua](mailto:k.deichuk@ukma.edu.ua)



Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0)