**Ружинська Олена Едуардівна. Морфофункціональна характеристика гемопоетичних клітин, особливості їх апоптозу та проліферативної активності при мієлодиспластичному синдромі : Дис... канд. наук: 14.01.31 – 2007**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Ружинська О.Е. **Морфофункціональна характеристика гемопоетичних клітин, особливості їх апоптозу та проліферативної активності при мієлодиспластичному синдромі.** – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія. – ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМН України», Київ, 2007.  У дисертації наведено матеріал щодо морфологічних, цитохімічних, імунофенотипових особливостей, рівня експресії апоптоз-асоційованих маркерів (анексіну V, АГ CD95, білка Bcl-2) та параметрів КЦ гемопоетичних клітин у хворих на різні форми МДС.  Для хворих було характерним порушення морфологічних ознак клітин КМ і ПК, їх ензимохімічної організації та рівня експресії деяких поверхневих антигенів, що відображає функціональну неповноцінність гемопоетичних клітин при МДС.  Відмічено високий рівень апоптозу гемопоетичних клітин у хворих на МДС, що є їх маркерною ознакою. Встановлено залежність кількості апоптотичних клітин в КМ пацієнтів від форми захворювання. Даний параметр має достовірне прогностичне значення.  Однією з причин експансії пухлинного клону є значне зростання рівня експресії антиапоптотичного білка Bcl-2 бластними клітинами при зниженні кількості CD95+-клітин в процесі прогресування захворювання. При цьому було відмічено перевищення кількості Bcl-2+-клітин над кількістю апоптотичних клітин у хворих на МДС.  Отримані дані щодо високого проліферативного потенціалу гемопоетичних клітин та значної варіабельності показників їх КЦ у хворих на МДС. Параметри КЦ та наявність анеуплоїдної популяції клітин мають прогностичне значення для оцінки загальної виживаності хворих. | |
| |  | | --- | | У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі щодо ролі апоптозу і проліферативної активності в патогенезі МДС, які недостатньо вивчені внаслідок біологічної неоднозначності їх регуляторних процесів, значної варіабельності проявів і складнощах верифікації патології.  1. Підтверджено гіпотезу щодо ролі порушення регуляції апоптозу як однієї з ключових ланок патогенезу МДС. Встановлено підвищення кількості апоптотичних клітин при МДС в порівнянні з практично здоровими особами і ГМЛ. Посилений апоптоз гемопоетичних клітин є основною відмітною ознакою у хворих на МДС.  2. Виявлено дисбаланс про- і антиапоптотичних процесів в гемопоетичних клітинах КМ хворих на МДС, що характеризується зміною рівнів експресії апоптоз-ассоційованих маркерів в порівнянні з контролем: антиапоптотичного білка Bcl-2 (підвищенням в 3 рази) і рецепторної молекули FAS (зниженням в 1,2 рази). У хворих на ГМЛ рівень експресії білка Bcl-2 гемопоетичними клітинами зростав у порівнянні з аналогічним показником при МДС (у 1,5 рази) та в порівнянні з контрольною групою (у 5 разів).  3. Встановлено, що підвищений рівень експресії білка Bcl-2 спостерігався в популяції незрілих клітин КМ хворих на МДС, тоді як апоптотичному процесу піддавалися зрілі клітини всіх паростків гемопоезу.  4. Виявлено прогностичну значимість апоптотичного індексу для оцінки загальної виживаності хворих на МДС: збільшення кількості апоптотичних клітин понад 20% порогового значення корелює зі сприятливим прогнозом.  5. Доведено, що МДС є захворюванням, яке характеризується не тільки збільшеним рівнем апоптозу, але й високим проліферативним потенціалом, що відрізняється значною варіабельністю. Параметри клітинного циклу і плоїдності при МДС є важливими маркерами ступеня злоякісності захворювання, а також мають прогностичне значення для оцінки загальної виживаності хворих. Встановлено, що збільшення кількості клітин у фазі спокою G0/1 відповідає накопиченню пухлинної маси (бластних клітин), а високий проліферативний потенціал є притаманним більш зрілим мієлоїдним клітинам.  6. Виділено прогностично маркерні параметри клітинного циклу і плоїдності. Показано, що ознаками несприятливого прогнозу загальної виживаності хворих на МДС є: величина проліферуючого пулу гемопоетичних клітин S+G2/M менша за 14,6%, фаза спокою G0/1 більша за 85%, значення цитокінетичного показника більше за 6,2, а також наявність анеуплоїдної популяції клітин.  7. Констатовано наявність взаємозв’язаних з апоптоз-ассоційованими маркерами кількісних і якісних змін морфофункціональних характеристик гемопоетичних клітин у хворих на МДС, які корелюють з несприятливим прогнозом захворювання: вірогідне звуження гранулоцитарного паростка кровотворення (менше 33%); зниження рівня активності МП в зрілих клітинах мієлоїдного ряду з одночасним підвищенням в них активності КФ і появою відсутньої в нормі НЕ; збереження аномально високої експресії антигену клітин-попередників CD33 і зниженої експресії активаційного антигену CD45 в популяції зрілих мієлоїдних клітин. | |