УДК 616.155.392-07-085:577.175.8:612.017.1
https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2026.09

# ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ФАКТОРА РОСТУ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІЮ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КЛІТИН-ПОПЕРЕДНИКІВ ПРИ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНОМУ СИНДРОМІ З РЕФРАКТЕРНОЮ АНЕМІЄЮ З НАДЛИШКОМ БЛАСТІВ ІІ ТИПУ

**Галина С. Стародуб[1], Надія В. Горяінова[1], Сергій В. Коноваленко[2], Надія М. Білько[3]**

[1]ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна
[2]Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна
[3]Національний університет «Києво-Могилянська академія», м. Київ, Україна

***Резюме***

**Вступ.** Фактор росту судинного ендотелію (VEGF) та його рецептори (VEGFR) відіграють вирішальну роль у патофізіології мієлодиспластичного синдрому (MDS), сприяючи посиленню ангіогенезу в кістковому мозку та діючи як аутокринний фактор росту для аномальних клітин.
**Мета.** Виявити прогностичну роль концентрації VEGF у сироватці крові та оцінити кластери варіантної активності клітин-попередників у хворих на МДС РАНБ ІІ з різною відповіддю на лікування гіпометилюючими препаратами.
**Матеріали та методи.** Обстежено 26 хворих на МДС РАНБ ІІ, лікованих гіпометилюючим препаратом (азацитидин), які перебували на лікуванні у відділенні захворювань системи крові ДУ ННЦРМГО. Діагноз встановлювали за критеріями FAB класифікації.
**Результати.** До лікування азацитидином у групі хворих на МДС РАЕБ-ІІ в період стабілізації кількість колоній становила 9,0 ± 0,5 на $1\times10^5$ мієлоїдних клітин. При досягненні стабілізації кількість колоній зростала до 16,3 ± 1,2 на $1\times10^5$ мієлоїдних клітин, що в 1,8 раза більше початкового значення, але в 1,2 раза менше відповідного показника у хворих, які досягли повної/часткової відповіді. Концентрація VEGF у сироватці крові хворих на МДС РАЕБ-ІІ в період стабілізації патологічного процесу була в 1,1 раза вищою порівняно з початковим значенням. У групі хворих на МДС РАНБ ІІ, що не відповіли на лікування азацитидином, зафіксоване збільшення бластних клітин до 5,3 ± 0,5% в мієлограмі та до 19,3 ± 2,6% у кістковому мозку; це може свідчити про трансформацію МДС РАЕБ-ІІ в ГМЛ.
**Висновки.** Разом із покращенням показників периферичної крові в групі хворих на МДС РАНБ ІІ, які досягли позитивного результату на лікуванні гіпометилюючими препаратами, спостерігалось зменшення концентрації VEGF.Відсутність зростання кількості КУО-ГМ та КУО-Е у кластерах клітин пацієнтів, які не відповіли на лікування, можуть свідчити про виражений дизгемопоез та порушення взаємозв'язку стовбурових гемопоетичних клітин із мікрооточенням. Співвідношення кластерів/колоній у культурі клітин може слугувати прогностичним критерієм перебігу МДС на різних етапах захворювання.

***Ключові слова:*** **мієлодиспластичний синдром, гострий лейкоз, бластні клітини, гемопоез, мікрооточення, азацитидин, VEGF**

## ВСТУП

Згідно з літературою станом на початок 2026 року [1, 2], фактор росту судинного ендотелію (VEGF) та його рецептори (VEGFR) відіграють вирішальну роль у патофізіології мієлодиспластичного синдрому (MDS), сприяючи посиленню ангіогенезу в кістковому мозку та діючи як аутокринний фактор росту для аномальних клітин.

При гострому мієлолейкозі (ГМЛ) та інших підтипах МДС інтенсивна коекспресія VEGF

та одного або обох рецепторів була виявлена в мієлобластах та незрілих мієлоїдних елементах, тоді як еритроїдні попередники та лімфоїдні клітини не мали експресії VEGF та рецепторів [3, 4]. Вогнища аномальних локалізованих незрілих мієлоїдних попередників (ALIP) коекспресували рецептор VEGF та Flt-1, що свідчить про взаємодію аутокринних цитокінів. Нейтралізація VEGF антитілами пригнічувала утворення колонієутворюючих одиниць (КУО) при лейкемії. Аутокринна продукція VEGF може сприяти самооновленню клітин-попередників лейкемії та виробленню запальних цитокінів при CMML та MDS, і таким чином забезпечує біологічне обґрунтування для ALIP та його несприятливої прогностичної значущості при MDS високого ризику [5, 8, 9].

VEGF та їх рецептори, VEGFR, беруть участь у регуляції проліферації, міграції, інвазії та диференціації нормальних та ракових клітин [6, 7] (рис. 1). VEGF здійснюють свій вплив, зв'язуючись з рецепторами родини VEGFR, що складається з рецепторів тирозинкінази, VEGFR1, VEGFR2 та VEGFR3 [8].

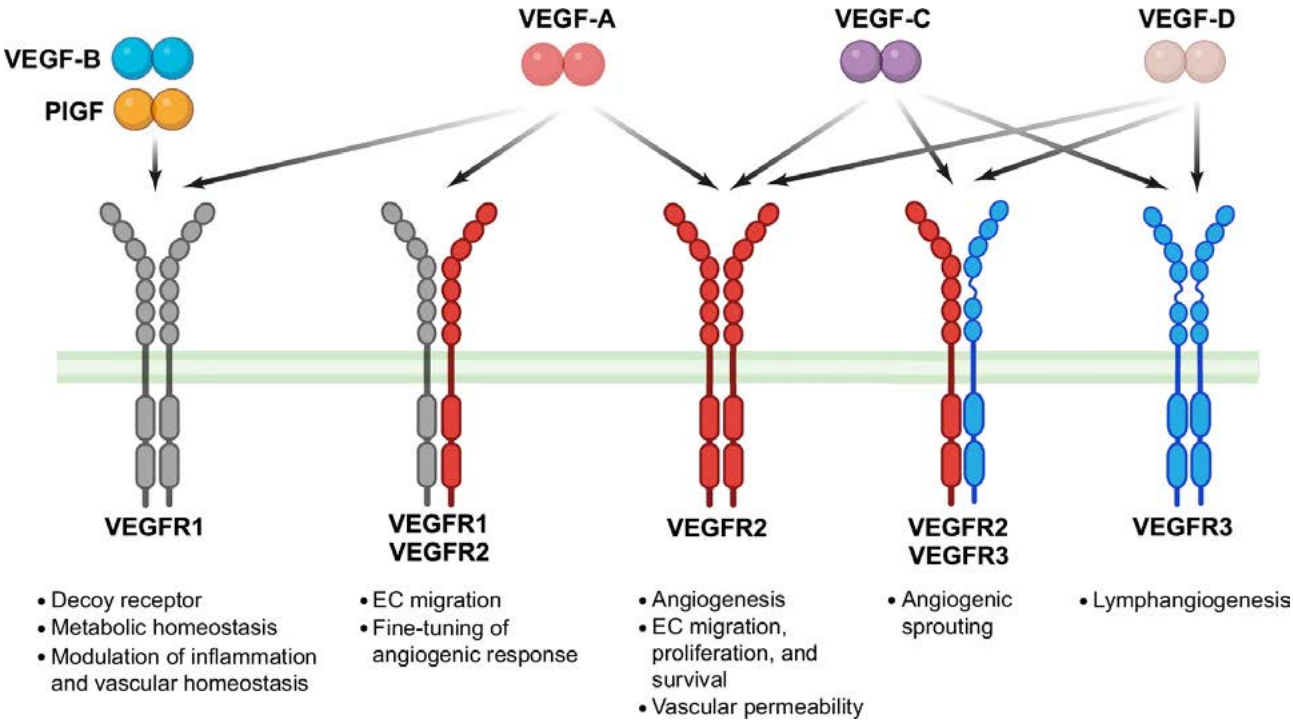


**Рисунок 1. Члени родини факторів росту судинного ендотелію (VEGF) та їх рецептори [6].**

Роль сигнальних шляхів VEGF-A/VEGFR1 та VEGF-A/VEGFR2 була оцінена при деяких гематологічних злоякісних новоутвореннях, таких як множинна мієлома, лімфома та мієлопроліферативні захворювання [9]. При цьому слід визнати, що потенційна роль VEGF-A-залежної сигналізації в патогенезі МДС була погано вивчена, і результати суперечливі [9, 10].

Крім того, окремі дослідження виявили активацію ангіогенезу у пацієнтів з МДС на стадії трансформації в гострий лейкоз [2, 3, 8]. Однак значення порушення експресії VEGF як визначальної молекулярної ланки в патогенезі МДС вивчено недостатньо.

## МЕТА

Метою даного дослідження було виявлення прогностичної ролі концентрації VEGF у сироватці крові та оцінка кластерів варіантної активності клітин-попередників у хворих на МДС РАНБ II з різною відповіддю на лікування гіпометилюючими препаратами.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 26 хворих на МДС РАНБ II, лікованих гіпометилюючим препаратом (азацитидин), які перебували на лікуванні у відділенні захворювань системи крові та спостерігались у консультативній поліклініці ДУ ННЦРМГО, серед яких було 12 (46,1%) жінок і 14 (53,8%) чоловіків. Середній вік пацієнтів становив 72 роки (від 52 до 78 років). Діагноз встановлювали за критеріями FAB класифікації (з урахуванням змін, затверджених ВООЗ у 2008 р.) на підставі клінічного обстеження, результатів цитологічного дослідження периферичної крові (ПК) та кісткового мозку (КМ), гістологічного, цитогенетичного та імуногістохімічного досліджень клітин КМ. Показники ПК (рівень гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів) визначали автоматично

на гематологічному аналізаторі Cell Dyn Ruby. Морфологічні характеристики клітин КМ (зокрема ознаки дизгемопоезу трьох паростків кровотворення) та підрахунок кількості бластів у КМ проводили рутинним методом за допомогою світлового мікроскопа. Показанням для призначення гіпометилюючого (азацитидин) препарату було прогресування МДС РАНБ І у стадію МДС РАНБ-ІІ. Пацієнтам призначали азацитидин за стандартними протоколами.

Схема застосування азацитидину: 75 мг/м² 1 раз на день протягом 7 днів, кожні 28 днів. Курс терапії розпочинався при кількості тромбоцитів більше ніж $50\times10^9$/л та абсолютній кількості нейтрофілів $0{,}5\times10^9$/л. Корекція дози відбувалась залежно від рівня гематологічної токсичності за умови клінічної необхідності.

Функціональний статус ECOG (Східна об'єднана онкологічна група) у всіх хворих на МДС РАЕБ-ІІ, які були включені в дослідження, відповідав ECOG I або ECOG II. ECOG I мали 14 (53,8%), ECOG II – 12 (46,2%) осіб. Термін трансформації МДС РАНБ ІІ в ГМЛ на момент включення в дослідження варіював від 2 до 24 місяців. Визначення VEGF у сироватці крові хворих проводили методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів імуноферментного аналізатора «Multiskan EX» при довжині хвилі 450 нм до та після оцінювання відповіді на лікування. Культивування клітин-попередників КМ in vitro проводилось у середовищі DMEM (Sigma, США) з додаванням 20% FBS (Sigma, США), 1% антибіотиків (пеніцилін/стрептоміцин) та L-глютаміну (Sigma, США), 50 нг гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (PepPro Tech, США), та 3,3% агару (Difco, США) протягом 14 днів за умов абсолютної вологості, 37 °С та 5% $CO_2$. Отримані клітинні агрегати аналізували під інвертованим мікроскопом (Olympus CK-2, Японія) з подальшим виділенням колоній та забарвленням їх за Романовським-Гімзою.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак із нормальним розподілом. Описова статистика включала обчислення середніх арифметичних величин (M), середньоквадратичного відхилення (SD) та 95% довірчого інтервалу (ДІ) [11]. Відмінності між середніми величинами вважали статистично значущими при рівні ймовірності не менше 95% ($p < 0{,}05$).

## РЕЗУЛЬТАТИ

В результаті проведеного лікування у 5 (21,7%) хворих на МДС РАНБ ІІ досягнуто загальної позитивної відповіді (повна або часткова), яка характеризувалась підвищенням кількості еритроцитів у периферичній крові в 1,5 раза ($2{,}3 \pm 0{,}5 \times 10^{12}$/л до лікування та $3{,}5 \pm 0{,}4 \times 10^{12}$/л після терапії), підвищенням вмісту гемоглобіну з 75,3 ± 0,5 г/л до 105,2 ± 3,2 г/л – в 1,4 раза. Бластні клітини в периферичній крові при досягненні повної/часткової відповіді в гемограмі не виявлялись. Відсоток бластних клітин у кістковому мозку при досягненні хворими відповіді на лікування азацитидином знижувався в 1,8 раза (17,6 ± 2,5% до лікування та 9,5 ± 1,5% після отримання позитивної відповіді) (табл. 1, табл. 2).

Водночас разом із покращенням показників периферичної крові в групі хворих на МДС РАНБ ІІ, які досягли позитивного результату на лікуванні гіпометилюючими препаратами, спостерігалось зменшення концентрації VEGF у сироватці крові в 1,5 раза, порівняно з початковими показниками (83,5 ± 6,5 пг/мл до проведення курсу та 52,5 ± 4,2 пг/мл після терапії).

*Таблиця 1*

**Гематологічні показники**

| Показник | До лікування (n=26) | Повна/часткова відповідь (n=5) | Стабілізація (n=15) | Відсутність відповіді (n=4) | Трансформація (n=2) |
|---|---|---|---|---|---|
| Еритроцити, $\times10^{12}$/л | 2,3±0,5 | 3,5±0,4 | 3,1±0,2 | 2,1±0,5 | 1,7±0,7 |
| Гемоглобін, г/л | 75,3±0,5 | 105,2±3,2 | 98,5±2,3 | 63,4±0,2 | 57,4±0,3 |
| Тромбоцити, $\times10^9$/л | 52,5±12,3 | 118,4±14,7 | 103,5±10,2 | 68,2±9,2 | 60,5±1,5 |
| Лейкоцити, $\times10^9$/л | 2,7±0,5 | 3,9±0,2 | 3,5±0,6 | 2,2±0,3 | 2,3±0,7 |
| Бласти, % | 2,4±0,2 | 0 | 0 | 5,3±0,5 | 12,5 |

*Таблиця 2*

**Показники клітин-попередників та VEGF**

| Показник | До лікування (n=26) | Повна/часткова відповідь (n=5) | Стабілізація (n=15) | Відсутність відповіді (n=4) | Трансформація (n=2) |
|---|---|---|---|---|---|
| Бласти КМ, % | 17,6±2,5 | 9,5±1,5 | 15,7±2,1 | 19,3±2,6 | 32,5±3,5 |
| CD34+/CD117+, % | 23,9±1,6 | 18,3±2,4 | 25,4±5,2 | 27,3±5,9 | 28,2±6,1 |
| VEGF, пг/мл | 83,5±6,5 | 52,5±4,2 | 71,2±1,4 | 94,6±3,7 | 110,5±3,5 |
| Кластери (КУО) | 29,4±3,4 | 39,2±3,1 | 34,4±5,4 | 29,6±3,4 | 36,4±4,2 |
| Колонії (КУО) | 9,0±0,5 | 20,3±3,4 | 16,3±1,2 | 10,4±1,3 | 8,4±2,5 |

В культурах *in vitro* з напіврідким агаром спостерігалось зростання кількості колоній з розрахунку на $1\times10^5$ експлантованих клітин. До проведення курсу азацитидину кількість колоній дорівнювала (9,0 ± 0,5) на $1\times10^5$ мієлоїдних клітин, у той час як при досягненні повної/часткової відповіді кількість колоній зростала (до 20,3 ± 3,4) на $1\times10^5$ мієлоїдних клітин, що у 2,2 раза більше порівняно з докурсовим періодом. Кількість кластерів була стала 39,2 ± 3,5 на $1\times10^5$ експлантованих клітин, що в 1,9 раза більше ніж кількість колоній, що свідчить про нездатність мієлоїдних клітин до дозрівання та формування окремих колоній.

У групі хворих на МДС РАНБ II (15 осіб – 65,2%), які досягли стабілізації патологічного процесу після лікування гіпометилюючим препаратом (азацитидин), спостерігалось зростання кількості еритроцитів у периферичній крові в 1,3 раза (до лікування 2,3 ± 0,5 × $10^{12}$/л, після курсів терапії 3,1 ± 0,2 × $10^{12}$/л), підвищення концентрації Hb в 1,3 раза (до лікування 75,3 ± 0,5 г/л, після терапії 98,1 ± 3,2 г/л). Кількість тромбоцитів зростала в 1,9 раза в порівнянні з докурсовим періодом (52,5 ± 12,3 × $10^9$/л проти 103,5 ± 10,2 × $10^9$/л). Вміст лейкоцитів у периферичній крові підвищувався в 1,2 раза і становив 2,7 ± 0,5 × $10^9$/л до лікування та 3,5 ± 0,6 × $10^9$/л після курсу терапії. Бласти у периферичній крові не виявлялись, а у кістковому мозку кількість бластних клітин залишалась практично незмінною: 17,6 ± 2,5% до терапії та 15,7 ± 2,1% після лікування.

Концентрація VEGF у сироватці крові хворих на МДС РАЕБ-II в період стабілізації патологічного процесу була в 1,1 раза вищою порівняно з початковим значенням (83,5 ± 6,5 пг/мл до курсу терапії та 71,2 ± 1,4 пг/мл після). В культурах in vitro з напіврідким агаром спостерігалось зростання кількості колоній у розрахунку на $1\times10^5$ експлантованих клітин. До лікування азацитидином у групі хворих на МДС РАЕБ-II в період стабілізації кількість колоній становила 9,0 ± 0,5 на $1\times10^5$ мієлоїдних клітин. При досягненні стабілізації кількість колоній зростала до 16,3 ± 1,2 на $1\times10^5$ мієлоїдних клітин, що в 1,8 раза більше початкового значення, але в 1,2 раза менше відповідного показника у хворих, які досягли повної/часткової відповіді. Кількість кластерів становила 34,4 ± 5,4 на $1\times10^5$ експлантованих клітин, що в 1,4 раза більше, ніж показник до лікування, але в 1,2 раза менше, ніж у групі хворих на МДС РАЕБ-II, які досягли повної/часткової відповіді. Це можна розцінювати як прояв глибоких дизгемопоетичних процесів у кістковому мозку та нездатність клітин, що входять до кластерів, до якісного (повного) дозрівання та формування колоній.

Співвідношення кластерів/колоній у культурі клітин може слугувати прогностичним критерієм перебігу МДС на різних етапах захворювання. У 7 осіб (46,6%) функціональний стан до лікування оцінювався як ECOG III. Зменшилась трансфузійна залежність, і функціональний стан достовірно покращився до ECOG II.

У групі хворих на МДС РАНБ II 4 (17,3%) осіб, що не відповіли на лікування азацитидином, вміст Hb залишався на докурасовому рівні (75,3 ± 0,5 г/л до та 63,4 ± 0,7 г/л після лікування), кількість еритроцитів була на рівні початкових цифр (2,3 ± 0,5 × $10^{12}$/л та 2,1 ± 0,5 × $10^{12}$/л), що потребувало постійної трансфузійної підтримки. Кількість тромбоцитів та лейкоцитів потребувала медикаментозної корекції. У мієлограмі спостерігалось збільшення бластних клітин до 5,3 ± 0,5%, а у кістковому мозку – до 19,3 ± 2,6%, що може свідчити про трансформацію МДС РАЕБ-II в ГЛ та неефективність застосованої терапії.

Концентрація VEGF у сироватці крові хворих на МДС РАНБ II, що не відповіли на лікування, зросла в 1,1 раза, що майже відповідало початковим показникам (83,5 ± 6,5 пг/мл до терапії та 94,6 ± 3,7 пг/мл після лікування) та в 1,8 раза вище, ніж у хворих, що досягли повної/часткової відповіді. В культурі *in vitro* з напіврідким агаром кількість колоній з розрахунку на $1\times10^5$ експлантованих клітин у групі хворих на МДС РАЕБ-II, що не відповіли на лікування, дорівнювала показнику кількості колоній, що реєструвався у хворих цієї групи до лікування (9,0 ± 0,5 на $1\times10^5$ експлантованих клітин та 10,4 ± 1,3 на $1\times10^5$ експлантованих мієлоїдних клітин відповідно). Кількість кластерів була тотожною показнику при початку лікування (29,6 ± 2,3 на $1\times10^5$ експлантованих клітин та 31,4 ± 3,4 на $1\times10^5$ експлантованих мієлоїдних клітин відповідно). Не зростання кількості КУО-ГМ та КУО-Е може свідчити про виражений дизгемопоез та порушення взаємозв'язку стовбурових гемопоетичних клітин із мікрооточенням. Двоє хворих (8,6%) із досліджуваної групи увійшли в стадію трансформації МДС РАЕБ-II в гостру мієлоїдну лейкемію та не розглядалися в даному підрозділі.

## ДИСКУСІЯ

Вивчення ролі VEGF у патогенезі МДС почалося понад 20 років тому [12]. Зокрема, було оцінено експресію білка та рецептора VEGF, а також його функціональне значення в кістковому мозку (КМ) при МДС [12, 13].

Біологічно VEGF-A є ключовим медіатором ангіогенезу, сприяючи розвитку нової судинної системи, яка підтримує проліферацію та виживання

лейкемічних клітин шляхом посилення доставки кисню та поживних речовин [14-16]. Підвищені рівні VEGF-A можуть, таким чином, відображати підвищену ангіогенну активність, що корелює з тяжкістю захворювання, позиціонуючи його як потенційно корисний біомаркер для оцінки тягаря захворювання та інформування про терапевтичні стратегії [17]. Утім, важливо визнати, що ангіогенез при ГЛЛ включає складну взаємодію додаткових проангіогенних факторів, включаючи bFGF, PDGF та гіпоксію-індукований фактор-1α (HIF-1α), які діють синергетично в мікросередовищі кісткового мозку, сприяючи збільшенню кількості лейкемічних клітин, ремоделюванню судин та стійкості до лікування [18, 19].

У багатьох сучансих роботах повідомляється [2, 7, 13, 19] що при мієлодиспластичному синдромі (МДС) фактор росту судинного ендотелію (VEGF) може мати регуляторний вплив на гемопоетичну систему та сприяти прогресуванню захворювання.

Наша робота надає оновлені дані для доповнення бази наукових знань щодо взаємозв'язків експресії регулюючого пептиду VEGF з неефективним гемопоезом та прогресуванням МДС в ГЛ. Зокрема, проведене дослідження показало, що в групі хворих на МДС РАНБ II, які не відповіли на лікування азацитидином, зафіксоване збільшення бластних клітин до 5,3 ± 0,5% в мієлограмі та до 19,3 ± 2,6% у кістковому мозку. Такі результати можуть свідчити про трансформацію МДС РАЕБ-II в ГЛ, що перекликається з результатами інших сучасних робіт [20, 21].

Також в ході дослідження встановлено, що відсутність зростання кількості КУО-ГМ та КУО-Е у кластерах клітин пацієнтів, які не відповіли на лікування, може свідчити про виражений дизгемопоез та порушення взаємозв'язку стовбурових гемопоетичних клітин із мікрооточенням. Водночас разом із покращенням показників периферичної крові в групі хворих на МДС РАНБ II, які досягли позитивного результату на лікуванні гіпометилюючими препаратами, спостерігалось зменшення концентрації VEGF у сироватці крові в 1,5 раза, порівняно з початковими показниками.

## ВИСНОВКИ

1. Співвідношення кластерів/колоній у культурі клітин може слугувати прогностичним критерієм перебігу МДС на різних етапах захворювання.

2. Водночас разом із покращенням показників периферичної крові в групі хворих на МДС РАНБ II, які досягли позитивного результату на лікуванні гіпометилюючими препаратами, спостерігалось зменшення концентрації VEGF у сироватці крові в 1,5 раза, порівняно з початковими показниками.

3. Концентрація VEGF у сироватці крові хворих на МДС РАЕБ-II в період стабілізації патологічного процесу була в 1,1 раза вищою порівняно з початковим значенням.

4. У групі хворих на МДС РАНБ II, що не відповіли на лікування азацитидином, зафіксоване збільшення бластних клітин до 5,3 ± 0,5% в мієлограмі та до 19,3 ± 2,6% у кістковому мозку, що може свідчити про трансформацію МДС РАЕБ-II в ГЛ.

5. Зафіксована нами відсутність зростання кількості КУО-ГМ та КУО-Е у кластерах клітин пацієнтів, що не відповіли на лікування, може свідчити про виражений дизгемопоез та порушення взаємозв'язку стовбурових гемопоетичних клітин із мікрооточенням.

***Перспективи подальших досліджень.*** Результати цього дослідження спрямовані на покращення якості охорони здоров'я в галузі гематології. Ми вважаємо перспективним у наступних дослідницьких роботах продовжувати вивчення коморбідних станів у хворих на МДС.

## ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

У статті використано загальнодоступні джерела: рецензовані статті та клінічні рекомендації. Для підготовки статті не використовувався первинний збір даних, тому схвалення етичного комітету не обов'язкове. Робота проведена відповідно до стандартів Гельсінської декларації. Усі джерела належним чином цитовані, плагіат та фабрикування даних виключені.

***Обмеження дослідження.*** Автори рукопису свідомо засвідчують, що обмеження цього огляду зумовлені як попередньо окресленими рамками тематики, часових періодів і типів досліджень, так і доступністю джерел. Пошукова стратегія охоплювала PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) та Google Scholar (https://scholar.google.com/) із визначеними датами індексації. Включені роботи відрізнялися за дизайном і методологічною якістю; у частини досліджень ризик упередженості був підвищеним, а міждослідницька варіабельність показників залишалася істотною, що знижує внутрішню валідність сукупних оцінок і обмежує узагальнюваність висновків на інші популяції та клінічні контексти. Для зменшення зазначених впливів застосовано незалежний подвійний відбір даних, розширені комбінації ключових слів.

***Первинні дані та матеріали.*** Автори рукопису свідомо засвідчують, що первинна медична

документація (історії хвороби, амбулаторні картки, протоколи обстежень, результати лабораторних та інструментальних досліджень конкретних пацієнтів) та статистичні бази даних, що були використані в роботі, розташовані в електронній базі ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини гематології та онкології НАМН України» та є у відкритому доступі наукових дослідників, які працюють у цьому закладі.

***Заява про використання штучного інтелекту.*** У цій роботі не використовувався штучний інтелект для генерації тексту, аналізу даних або створення зображень. Весь контент підготовлено авторами, які несуть повну відповідальність за його точність, оригінальність та дотримання етичних стандартів.

## ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Дослідження було профінансовано власними коштами авторів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів або фінансових інтересів, які можна було б інтерпретувати як такі, що впливають на результати або інтерпретацію рукопису. Усі автори дали згоду на публікацію рукопису.

## ВНЕСОК АВТОРІВ

Стародуб Г. С.[A, B, C, D]

Горяінова Н. В.[A, E, F]

Коноваленко С. В.[C, D, E]

Білько Н. М.[E, F]

## REFERENCES

1. Cong, X., Peng, X., Chen, X., Wang, N., Zhang, L., & Li, L. (2026). Bone marrow microenvironment reprogramming in myelodysplastic neoplasms: From pathological mechanisms to targeted therapeutic strategies. Frontiers in Immunology, 17, 1726707. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1726707
2. Zhang, Y., Yan, L., Fan, C., Zhao, B., Chen, M., Hao, X., Zhu, G., Jia, Y., Xu, Y., & Shi, Z. (2026). Myelodysplastic syndrome progress to acute myeloid leukemia: New insights and updates. Frontiers in Immunology, 17, 1769944. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1769944
3. Xiong, B., Nie, Y., Yu, Y., Wang, S., & Zuo, X. (2021). Reduced miR-16 levels are associated with VEGF upregulation in high-risk myelodysplastic syndromes. Journal of Cancer, 12(7), 1967-1977. https://doi.org/10.7150/jca.52455
4. Wu, X., Wen, C., Zhu, C., et al. (2026). Endogenous VEGF signaling acts as a guardian of human primed pluripotency. Nature Communications, 17, 3873. https://doi.org/10.1038/s41467-026-70526-9
5. Hughes, C. S., Blyuss, O., & Kocher, H. M. (2026). Plasma vascular endothelial growth factor levels are a potential therapy-response biomarker for pancreatic cancer. Frontiers in Oncology, 15, 1672385. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1672385
6. Lee, C., Kim, M. J., Kumar, A., et al. (2025). Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic perspectives. Signal Transduction and Targeted Therapy, 10, 170. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02249-0
7. Kataria, S. P., Yadav, N., Malik, S., Kumar, S., Singh, G., & Yadav, Y. (2021). Estimation of serum vascular endothelial growth factor in various hematological malignancies and solid tumors: A pilot study. Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University, 16(3), 480-484.
8. National Cancer Institute. (2024). Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®). In PDQ Cancer Information Summaries.
9. Schneider, P., Dubus, I., Gouel, F., Legrand, E., Vannier, J. P., & Vasse, M. (2011). What role for angiogenesis in childhood acute lymphoblastic leukaemia? Advances in Hematology, 2011, 274628. https://doi.org/10.1155/2011/274628
10. Wimazal, F., Krauth, M. T., Vales, A., Böhm, A., Agis, H., Sonneck, K., et al. (2006). Immunohistochemical detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes: Correlation between VEGF expression and the FAB category. Leukemia & Lymphoma, 47, 451-460.
11. Bensken, W. P., Pieracci, F. M., & Ho, V. P. (2021). Basic introduction to statistics in medicine, Part 1: Describing data. Surgical Infections, 22(6), 590-596.
12. Bellamy, W. T., Richter, L., Sirjani, D., Roxas, C., Glinsmann-Gibson, B., Frutiger, Y., Grogan, T. M., & List, A. F. (2001). Vascular endothelial cell growth factor is an autocrine promoter of abnormal localized immature myeloid precursors and leukemia progenitor formation in myelodysplastic syndromes. Blood, 97(5), 1427-1434. https://doi.org/10.1182/blood.v97.5.1427
13. Meena, R., Nangia, A., Sharma, S., & Chandra, J. (2021). Serum levels of vascular endothelial growth factor and its receptor in newly diagnosed paediatric acute lymphoblastic leukemia. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, 37(4), 586-592.
14. Aghaei, M., et al. (2025). Update prognostic potency of vascular endothelial growth factor-A in the acute

lymphoblastic leukemia landscape: A meta-analysis. Cancer Reports, 8(9), e70351. https://doi.org/10.1002/cnr2.70351
15. Faderl, S., Do, K. A., Johnson, M. M., et al. (2005). Angiogenic factors may have a different prognostic role in adult acute lymphoblastic leukemia. Blood, 106(13), 4303-4307.
16. Invernizzi, R., Travaglino, E., et al. (2017). Vascular endothelial growth factor overexpression in myelodysplastic syndrome bone marrow cells: Biological and clinical implications. Leukemia & Lymphoma, 58(7), 1711-1720. https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1262030
17. Marques, C. S., Brandão, P., & Burke, A. J. (2024). Targeting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR-2): Latest Insights on Synthetic Strategies. Molecules, 29(22), 5341. https://doi.org/10.3390/molecules29225341
18. Liu, Z. L., Chen, H. H., Zheng, L. L., Sun, L. P., & Shi, L. (2023). Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8, 198.
19. Gianelli, U., Fracchiolla, N. S., Bucciarelli, P., Ferla, V., Boiocchi, L., Savi, F., et al. (2013). High levels of vascular endothelial growth factor protein expression are associated with an increased risk of transfusion dependence in myelodysplastic syndromes. American Journal of Clinical Pathology, 139, 380-387.
20. Kirschbaum, M. H., Frankel, P., Synold, T. W., Zain, J., Claxton, D., Tuscano, J., Newman, E. M., Gandara, D. R., & Lara, P. N., Jr. (2018). A phase II study of vascular endothelial growth factor trap (Aflibercept, NSC 724770) in patients with myelodysplastic syndrome: A California Cancer Consortium Study. British Journal of Haematology, 180, 445-448. https://doi.org/10.1111/bjh.14333
21. Song, G., Li, Y., & Jiang, G. (2012). Role of VEGF/VEGFR in the pathogenesis of leukemias and as treatment targets (Review). Oncology Reports, 28, 1935-1944. https://doi.org/10.3892/or.2012.2045

## *Abstract*

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVELS AND PROGENITOR CELL FUNCTIONAL ACTIVITY IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME WITH REFRACTORY ANEMIA WITH EXCESS BLASTS II**


**Halyna S. Starodub[1], Nadiia V. Horiainova[1], Serhii V. Konovalenko[2], Nadiia M. Bilko[3]**

[1]State Institution «National Scientific Center of Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine
[2]R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[3]National University «Kyiv-Mohyla Academy», Kyiv, Ukraine


**Introduction.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (VEGFR) play a crucial role in the pathophysiology of myelodysplastic syndrome (MDS), promoting angiogenesis in the bone marrow and acting as an autocrine growth factor for abnormal cells.
**Aim.** To identify the prognostic role of serum VEGF concentration and evaluate clusters of variant progenitor cell activity in patients with MDS RAEB-II with different responses to treatment with hypomethylating drugs.
**Materials and methods.** A total of 26 patients with MDS RAEB-II treated with the hypomethylating agent azacitidine were examined. All patients were treated at the Department of Blood Diseases of the SI «NSCRMHO». The diagnosis was established according to the FAB classification criteria.
**Results.** Before treatment with azacitidine in the group of patients with MDS RAEB-II during the stabilization period, the number of colonies was 9.0 ± 0.5 per $1\times10^5$ myeloid cells. When stabilization was achieved, the number of colonies increased to 16.3 ± 1.2 per $1\times10^5$ myeloid cells, which was 1.8 times higher than the initial value, but 1.2 times lower than the corresponding indicator in patients who achieved a complete/partial response. The concentration of VEGF in the serum of patients with MDS RAEB-II during the period of stabilization of the pathological process was 1.1 times higher compared to the initial value. In the group of patients with MDS RAEB-II who did not respond to azacitidine treatment, an increase in blast cells to 5.3 ± 0.5% in the myelogram and to 19.3 ± 2.6% in the bone marrow was recorded, which may indicate the transformation of MDS RAEB-II into AML.
**Conclusions.** Along with the improvement of peripheral blood parameters in the group of patients with MDS RAEB-II who achieved a positive result in treatment with hypomethylating drugs, a decrease in VEGF concentration was observed. In cell clusters of patients who did not respond to treatment, this may indicate pronounced dyshemopoiesis and impaired communication between hematopoietic stem cells and the microenvironment. The cluster/colony ratio in cell culture may serve as a prognostic criterion for the course of MDS at different stages of the disease.



***Keywords:*** **myelodysplastic syndrome, acute leukemia, blast cells, hematopoiesis, microenvironment, azacitidine, VEGF**

**Received:** 14.05.2026
**Accepted:** 29.06.2026
**Published:** 11.09.2026