

М. Н. Шепетько¹, Е. П. Михаленко², А. Н. Щаюк², Л. В. Мириленко³,
Л. В. Горбатенко⁴, академик А. В. Кильчевский²

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

²Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

³Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
имени Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

⁴Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *VEGF* НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Аннотация. Рак легкого занимает первые позиции в структуре смертности от онкологических заболеваний во многих экономически развитых регионах мира. Цель данной работы состояла в изучении влияния полиморфных вариантов rs2010963 (G-634C), rs699947 (A-2578C) и rs3025039 (C+936T) гена *VEGF*, кодирующего эндотелиальный фактор роста сосудов, на общую (ОВ) и скорректированную (СВ) выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–III стадий. Установлена ассоциация СВ с полиморфными вариантами rs2010963 (G-634C) и rs699947 (A-2578C). Одногодичная СВ у носителей генотипа -634G/C составила 81,9 ± 3,9 %, у носителей генотипа -634G/G – 92,8 ± 2,5 %, $p = 0,016$; двухлетняя СВ: у носителей генотипа -634G/C – 70,4 ± 4,6 % и у носителей генотипа -634G/G – 84,3 ± 3,5 %, $p = 0,015$ и трехлетняя СВ: у носителей генотипа -634G/C – 63,0 ± 4,9 %, у носителей генотипа -634G/G – 76,7 ± 4,1 %, $p = 0,029$. Одногодичная и двухгодичная СВ у носителей генотипа -2578A/A была достоверно выше, чем у носителей генотипа -2578C/C ($p = 0,015$ и $p = 0,042$ соответственно). Таким образом, в исследовании показано влияние полиморфных вариантов гена *VEGF* на выживаемость пациентов с НМРЛ в первые три года после постановки диагноза.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, общая выживаемость, скорректированная выживаемость, генетический полиморфизм, фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез

Для цитирования. Влияние полиморфизма гена *VEGF* на выживаемость пациентов при немелкоклеточном раке легкого / М. Н. Шепетько [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 3. – С. 220–228. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-220-228>

Michail N. Shepetko¹, Alena P. Mikhalenko², Anna N. Shchayuk², Ludmila V. Mirilenko³,
Ludmila V. Gorbatenko⁴, Academician Aleksandr V. Kilchevsky²

¹Belarusian Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

⁴Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Republic of Belarus

EFFECT OF *VEGF* GENE POLYMORPHISM ON THE SURVIVAL OF A PATIENT WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Abstract. Currently, much attention is paid to studying the vascular endothelial growth factor (VEGF) that stimulates angiogenesis, as a potential target for antiangiogenic therapy. The purpose of this work was to study the effect of polymorphic variants rs2010963 (G-634C), rs699947 (A-2578C), and rs3025039 (C+936T) of the *VEGF* gene, encoding a vascular endothelial growth factor, on the overall (OS) and adjusted survival (AS) of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) at stages I–III. The effect of *VEGF* rs699947 polymorphic variants on the extent of tumor spread was shown. A connection between AS and polymorphic variants rs2010963 (G-634C) and rs699947 (A-2578C) was established. The one-year adjusted survival (AS) in the -634G/C genotype carriers was 81.9 ± 3.9 %; in the -634G/G genotype carriers – 92.8 ± 2.5 %; and $p = 0.016$ was the significance level. Two-year AS was as follows: in the carriers of the -634G/C genotype was 70.4 ± 4.6 %; in the carriers of the -634G/G genotype – 84.3 ± 3.5 %; and $p = 0.015$. Three-year AS: in the carriers of the -634G/ genotype C was 63.0 ± 4.9 %; in the carriers of the -634G/G genotype – 76.7 ± 4.1 %; and $p = 0.029$. One-year and two-year AS in the carriers of the -2578A/A genotype was significantly higher than in the carriers of the -2578C/C genotype ($p = 0.015$ and $p = 0.042$ respectively). The identified influence of the polymorphic variants rs2010963 and rs699947 on the survival of NSCLC patients during the first three years after the established diagnosis shows a need to use knowledge about the genetic characteristics of a tumor during therapy.

Keywords: non-small cell lung cancer, overall survival, adjusted survival, genetic polymorphism, vascular endothelial growth factor, angiogenesis

For citation. Shepetko M. N., Mikhalenko A. P., Shchayuk A. N., Mirilenko L. V., Gorbatenko L. V., Kilchevsky A. V. Effect of *VEGF* gene polymorphism on the survival of a patient with non-small cell lung cancer. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 3, pp. 220–228 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-3-220-228>

Введение. Актуальность проблемы рака легкого (РЛ) обусловлена его широкой распространенностью и высокой смертностью во всем мире. Ежегодно фиксируют 2,2 млн новых случаев заболеваемости РЛ, 1,8 млн человек погибают от этого заболевания [1]. Наиболее часто в 80–85 % случаев регистрируется немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). На сегодняшний день показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) пациентов с РЛ в целом остается на низком уровне. В ряде стран с высоким качеством оказания медицинской помощи он находится на отметке 20–30 %, в то время как в большинстве других стран он составляет всего 10–20 % [2]. Существует много аналитических работ зависимости 5-летней ОВ и скорректированной выживаемости (СВ) при раке легкого от основных показателей, характеризующих степень распространения новообразования, характера проводимого лечения, других маркеров и предикторов.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению факторов роста, одним из которых является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулирующий ангиогенез [3; 4].

При развитии онкологических заболеваний физиологический ангиогенез превращается в патологический неоангиогенез на ранних стадиях опухолевого процесса. VEGF оказывается вовлеченным в патогенетические механизмы онкогенеза, так как является не только мощным ростовым фактором, но также увеличивает проницаемость эндотелия сосудов, индуцирует миграцию и адгезию эндотелиальных клеток, ингибирует апоптоз вновь образованных эндотелиоцитов и является фактором их персистенции. Этот процесс способствует метастазированию [5].

НМРЛ метастазирует в первую очередь лимфогенно, образуя метастазы в лимфатических узлах средостения. Так как формирование сосудистой сети находится под непосредственным контролем гена *VEGF*, следует признать факт его ключевой роли в опухолевом ангиогенезе/лимфангиогенезе и реализации влияния на процесс метастазирования.

Раскрытие генетических механизмов возникновения и прогрессирования опухоли, появление и регистрация противоопухолевых препаратов таргетного типа действия и в том числе влияющих на ангиогенез требует изучения влияния различных генов, участвующих в опухолевом процессе, на конечный результат – продолжительность жизни пациентов со злокачественными новообразованиями.

Цель исследования – изучить влияние полиморфных вариантов rs2010963 (-G-634C), rs699947 (A-2578C) и rs3025039 (C+936T) гена *VEGF* на общую и скорректированную выживаемость при НМРЛ.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 365 пациентов с НМРЛ I–III стадий, получивших лечение в УЗ «Минский городской клинический онкологический центр» с 2012 по 2018 г., из них 285 (78,1 %) мужчин и 80 (21,9 %) женщин. Средний возраст пациентов составил $63 \pm 8,9$ года (от 39 до 92 лет). Медиана времени наблюдения за пациентами составила 62 мес. (от 41 до 81 мес.), нижний и верхний квартили – 56–67 мес. За время наблюдения от основного заболевания умерли 148 (40,5 %) пациентов, от других причин – 59 (16,2 %). Общая 5-летняя выживаемость составила $49,9 \pm 2,8$ %, медиана ОВ – 59,3 мес., 5-летняя скорректированная выживаемость – $59,4 \pm 2,9$ %, медиана СВ – 94,9 мес.

Для определения частоты встречаемости полиморфных вариантов rs2010963, rs699947 и rs3025039 гена *VEGF* в популяции была сформирована контрольная группа из 432 здоровых лиц без онкологической патологии, сравнимых по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям с основной группой.

Геномную ДНК из лейкоцитов периферической венозной крови выделяли методом фенольно-хлороформной экстракции с использованием протеиназы К с последующей очисткой этанолом [6]. Для выделения тотальной ДНК из ткани легких (опухолевой и неопухолевой) гомогенизировали и инкубировали с протеиназой К при $+56$ °С, дальнейшее выделение ДНК проводили методом фенольно-хлороформной экстракции.

Полиморфные варианты *VEGF* определяли методом ПЦР-ПДРФ анализа [7]. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили на амплификаторе C1000 Touch (BioRad). Праймеры, использованные в работе, синтезировались ОДО «Праймтех» (Беларусь). Изготовитель реагентов для проведения ПЦР и ПДРФ-ПЦР – «Thermo Fisher Scientific» (США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 7.0.

Проведена оценка мощности исследования для того, чтобы определить, возможно ли на основании имеющихся выборок, полученных результатов и при уровне значимости $p = 0,75$ делать утверждение об эквивалентности распределения полиморфных вариантов гена *VEGF* у людей без онкопатологии и пациентов с НМРЛ I–III стадий. Было определено, что статистическая мощность проводимого исследования оказалась равной 96 %, т. е. распределение полиморфных вариантов *VEGF* было эквивалентным в группе пациентов с НМРЛ и в группе контроля.

Результаты и их обсуждение. Распределение частот полиморфных вариантов исследуемых полиморфизмов во всех группах в группе пациентов с НМРЛ и контрольной группе соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

Дифференцированная экспрессия *VEGF* обусловлена полиморфизмом гена *VEGF*. Наиболее изученными являются полиморфные варианты rs699947, rs2010963 и rs3025039 гена *VEGF*, для которых показана ассоциация с увеличением риска возникновения и плохим прогнозом течения некоторых типов опухолей [8].

Полиморфизм rs2010963 расположен в 5'-нетранслируемой области гена *VEGF*. Генотип -634CC ассоциирован с более высокой сывороточной концентрацией *VEGF* у здоровых людей по сравнению с CG и GG генотипами [9]. В табл. 1 представлена частота встречаемости генотипов rs2010963 гена *VEGF* в группе пациентов с НМРЛ в соответствии со стадией заболевания и в контрольной группе.

Т а б л и ц а 1. Распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs2010963 гена *VEGF* у пациентов с разными стадиями заболевания и в контрольной группе

Table 1. Frequency distribution of polymorphic variants rs2010963 of the *VEGF* gene in NSCLC patients with different stages and in the control group

Группа Group	Генотип, n (%) Genotype, n (%)		
	C/C	G/C	G/G
I стадия	5 (5,4)	45 (48,4)	43 (46,2)
II стадия	7 (10,6)	24 (36,4)	35 (53,0)
III стадия	5 (7,0)	33 (45,8)	34 (47,2)
Всего	17 (7,4)	102 (44,2)	112 (48,5)
Контроль	28 (6,5)	182 (42,1)	222 (51,4)

Не выявлено значимых различий частоты встречаемости полиморфных вариантов rs2010963 гена *VEGF* у пациентов с НМРЛ и в группе контроля ($p = 0,75$). Также не наблюдалось различий в распределении полиморфных вариантов гена *VEGF* у пациентов с НМРЛ с разными стадиями I–III ($p = 0,53$) и поражением лимфоузлов N0–N3 ($p = 0,15$) (табл. 1 и 2).

Т а б л и ц а 2. Распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs2010963 у пациентов при разном поражении лимфоузлов

Table 2. Frequency distribution of rs2010963 polymorphic variants in NSCLC patients with different lymph node lesions

Степень поражения лимфоузлов Nodal staging	Генотип, n (%) Genotype, n (%)		
	C/C	G/C	G/G
N0	10 (7,2)	65 (47,1)	63 (45,7)
N1	4 (12,0)	8 (24,0)	21 (63,0)
N2–N3	3 (5,0)	29 (48,0)	28 (47,0)

При анализе выживаемости пациентов в зависимости от полиморфных вариантов rs2010963 (рис. 1) лучшая трехлетняя СВ выявлена у пациентов с генотипом -634G/G ($76,7 \pm 4,1$ %) в сравнении с генотипом -634G/C ($63,0 \pm 4,9$ %), $p = 0,029$. Однолетняя СВ у пациентов с генотипом -634G/C составила $81,9 \pm 3,9$ %, с генотипом -634G/G – $92,8 \pm 2,5$ %, $p = 0,016$; двухлетняя СВ у пациентов с генотипом -634G/C – $70,4 \pm 4,6$ %, с генотипом -634G/G – $84,3 \pm 3,5$ %, $p = 0,015$. Медиана времени жизни у пациентов с генотипом -634G/G *VEGF* равнялась 93,5 мес., в то же время у пациентов с генотипом *VEGF* -634G/C она составила только 70,4 мес.

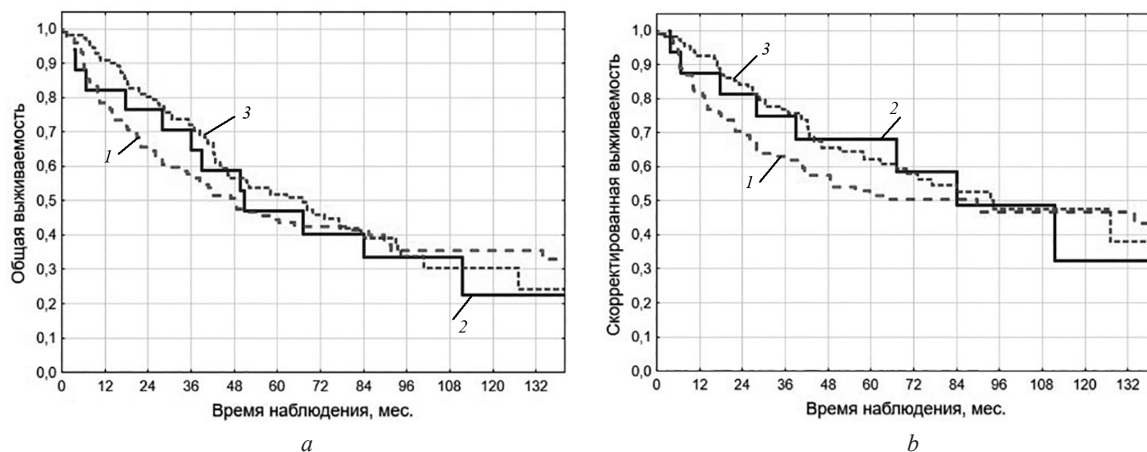


Рис. 1. Общая (a) и скорректированная (b) выживаемость пациентов с НМРЛ I–III стадий в зависимости от генотипа rs2010963 полиморфизма гена *VEGF*: генотип -634G/C (1); генотип -634C/C (2); генотип -634G/G (3)

Fig. 1. Overall (a) and adjusted (b) survival of patients with NSCLC stages I–III depending on the rs2010963 genotype of the *VEGF* gene: genotype -634G/C (1); genotype -634C/C (2); genotype -634G/G (3)

Как показывают полученные данные, в течение трех лет лучший прогноз имеют пациенты с генотипом -634G/G *VEGF*. Количество выживших пациентов с генотипом -634G/G *VEGF* в течение трех лет на 10–13 % больше, чем с генотипом -634G/C *VEGF* и различия в медиане времени жизни составили 23,1 мес. Однако после трех лет наблюдения различия в ОБ ($p = 0,22$) и СВ ($p = 0,14$) у пациентов с НМРЛ стадий I–III в зависимости от полиморфного варианта *VEGF* G-634C уже не наблюдалось.

Далее мы изучили распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs699947 *VEGF* в исследуемых группах. Полиморфный сайт в позиции -2578C>A расположен в промоторном регионе гена. Установлено его влияние на экспрессию *VEGF*: аллель -2578C ассоциирован с более высоким ее уровнем по сравнению с аллелем -2578A [10].

В нашем исследовании не наблюдается различий частоты встречаемости полиморфных вариантов rs699947 *VEGF* в группе контроля и пациентов с НМРЛ ($p = 0,47$). Однако в пределах стадий НМРЛ при I стадии генотип -2578C/C *VEGF* встретился в 18,2 % случаев, при II – в 25,4 % и при III – 28,1 % случаев, в то время как генотип -2578A/A *VEGF* при III стадии наблюдался в 9,9 % случаев, -2578A/C – 28,8 % при II стадии и 26,1 % при I стадии заболевания ($p = 0,038$) (табл. 3).

Выявленная в нашем исследовании большая степень распространения опухоли у носителей генотипа -2578C/C возможно связана с влиянием данного полиморфизма на степень экспрессии *VEGF* [11].

Не наблюдалось достоверных различий в распределении полиморфных вариантов гена *VEGF* у пациентов с НМРЛ в зависимости от поражения лимфоузлов N0–N3 ($p = 0,051$) (табл. 4).

При анализе выживаемости пациентов, в зависимости от полиморфных вариантов rs699947 установлено (рис. 2), что однолетняя СВ у пациентов с генотипом -2578A/A *VEGF* равнялась 95,7 % (SE 3,0 %), у пациентов с генотипом -2578C/C была на 16,5 % меньше и составила 79,2 % (SE 5,9 %), $p = 0,015$. Такая же зависимость наблюдалась в течение второго года: двухлетняя СВ у пациентов с генотипом -2578A/A *VEGF* – $89,0 \pm 4,6$ %, с генотипом -2578C/C – $72,7 \pm 6,5$ %,

Т а б л и ц а 3. Распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs699947 *VEGF* у пациентов с разными стадиями заболевания и в контрольной группе

Table 3. Frequency distribution of polymorphic variants rs699947 of the *VEGF* gene in NSCLC patients with different stages and in the control group

Группа Group	Генотип, n (%) Genotype, n (%)		
	A/A	A/C	C/C
I стадия	23 (26,1)	49 (55,7)	16 (18,2)
II стадия	17 (28,8)	27 (45,8)	15 (25,4)
III стадия	7 (9,9)	44 (62,0)	20 (28,1)
Всего	47 (21,6)	120 (55,0)	51 (23,4)
Контроль	107 (25,9)	212 (51,3)	94 (22,8)

Т а б л и ц а 4. Распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs699947 у пациентов при разном поражении лимфоузлов

Table 4. Frequency distribution of rs699947 polymorphic variants in NSCLC patients with different lymph node lesions

Степень поражения лимфоузлов Nodal staging	Генотип, n (%) Genotype, n (%)		
	A/A	A/C	C/C
N0	35 (26,5)	68 (51,5)	29 (22,0)
N1	7 (24,0)	13 (45,0)	9 (31,0)
N2–N3	5 (9,0)	39 (68,0)	13 (23,0)

$p = 0,042$. При анализе трехлетней СВ не выявлено статистически значимых различий в зависимости от полиморфных вариантов rs699947 *VEGF*.

В 3'-нетранслируемом регионе гена в положении +936 расположен полиморфизм rs3025039, влияющий на уровень VEGF в плазме крови. Уровни VEGF у носителей аллеля +936Т снижены [11]. Поиск возможного транскрипционного механизма регулирования гена *VEGF*, связанного с 3'-UTR в положении +936, выявил сходство с одной из основных последовательностей потенциального сайта транскрипции папилломавирусного регулятора E2. Замена С на Т в позиции +936 *VEGF* приводит к потере одного из обязательных участков последовательности для этого фактора транскрипции [12].

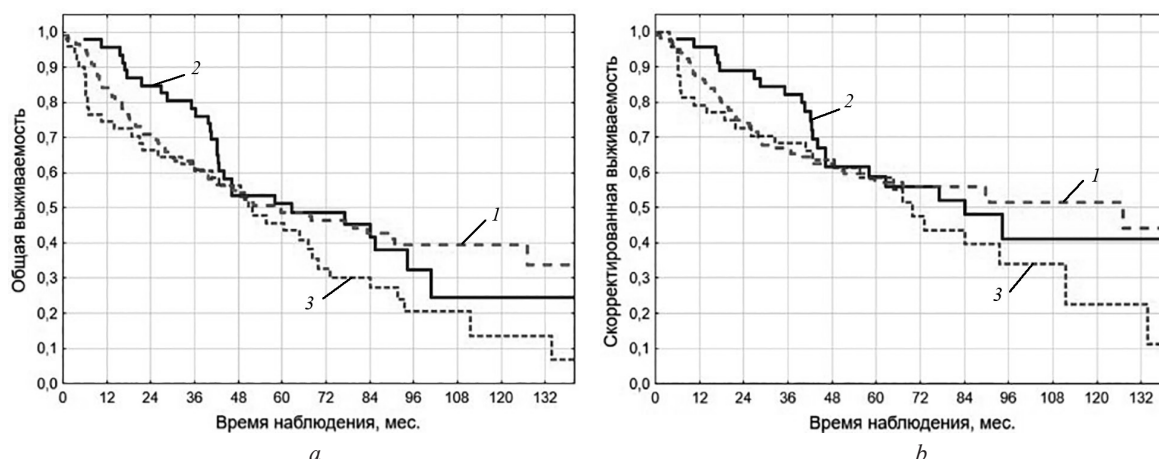


Рис. 2. Общая (a) и скорректированная (b) выживаемость пациентов с НМРЛ в зависимости от полиморфных вариантов rs699947 гена *VEGF*: генотип -2578A/C (1); генотип -2578A/A (2); генотип -2578C/C (3)

Fig. 2. Overall (a) and adjusted (b) survival of patients with NSCLC depending on the rs699947 polymorphic variants of the *VEGF* gene: genotype -2578A/C (1); genotype -2578A/A (2); genotype -2578C/C (3)

В нашем исследовании не обнаружено достоверных различий в частоте распространения полиморфных вариантов rs3025039 *VEGF* в группе контроля и среди пациентов с НМРЛ ($p = 0,99$), не отмечено влияния полиморфных вариантов на степень поражения лимфоузлов средостения у пациентов с НМРЛ ($p = 0,77$) и на стадию заболевания ($p = 0,99$) (табл. 5, 6).

Т а б л и ц а 5. Распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs3025039 гена *VEGF* у пациентов с разными стадиями заболевания и в контрольной группе

T a b l e 5. Frequency distribution of polymorphic variants rs3025039 of the *VEGF* gene in NSCLC patients with different stages and in the control group

Группа Group	Генотип, n (%) Genotype, n (%)		
	C/C	C/T	T/T
I стадия	63 (73,3)	20 (23,3)	3 (3,5)
II стадия	45 (70,3)	16 (25,0)	3 (4,7)
III стадия	48 (71,6)	16 (23,9)	3 (4,5)
Всего	156 (71,9)	52 (24,0)	9 (4,1)
Контроль	294 (72,1)	98 (24,0)	16 (3,9)

Т а б л и ц а 6. Распределение частоты встречаемости полиморфных вариантов rs3025039 гена *VEGF* у пациентов при разном поражении лимфоузлов

T a b l e 6. Frequency distribution of rs3025039 polymorphic variants of *VEGF* gene in NSCLC patients with different lymph node lesions

Степень поражения лимфоузлов Nodal staging	Генотип <i>VEGF</i> (C+936T), n (%)		
	C/C	C/T	T/T
N0	97 (73,5)	29 (22,0)	6 (4,5)
N1	19 (63)	10 (33)	1 (3)
N2–N3	40 (72)	13 (24)	2 (3)

Не выявлено различий в ОБ ($p = 0,25$) и СВ ($p = 0,16$) для пациентов с НМРЛ в зависимости от полиморфных вариантов rs3025039 гена *VEGF* (рис. 3).

Патологический ангиогенез способствует росту первичной опухоли, ее инвазии и формированию метастазов. Быстрый рост опухолевой ткани определяет ряд факторов развития гипоксии: несоответствие роста клеток опухоли и эндотелия, неупорядоченная сеть сосудов с низкой

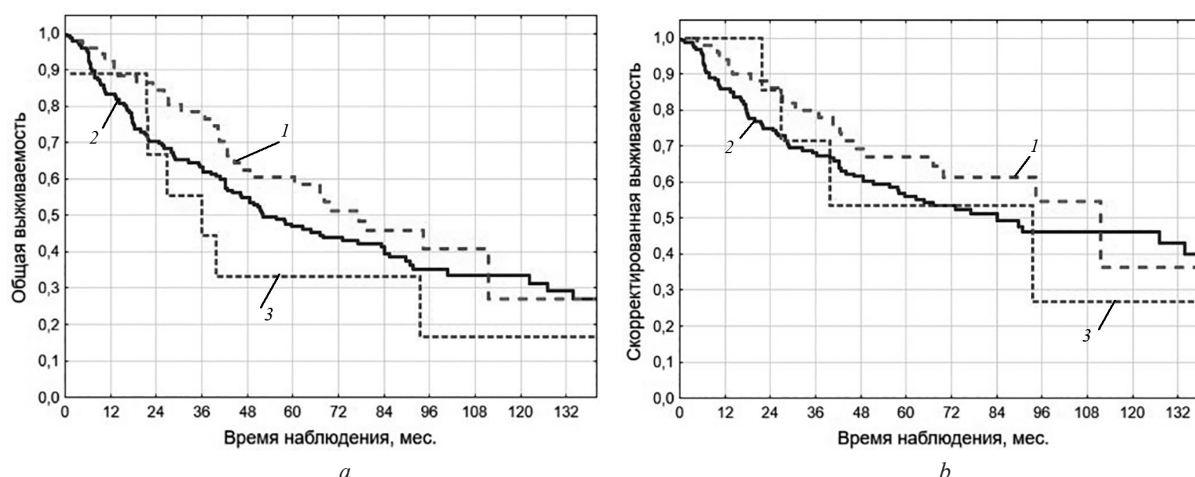


Рис. 3. Общая (a) и скорректированная (b) выживаемость пациентов с НМРЛ в зависимости от полиморфных вариантов rs3025039 гена *VEGF*: генотип +936C/T (1); генотип +936C/C (2); генотип +936T/T (3)

Fig. 3. Overall (a) and adjusted (b) survival of patients with NSCLC depending on the rs3025039 polymorphic variants of the *VEGF* gene: genotype +936C/T (1); genotype +936C/C (2); genotype +936T/T (3)

скоростью кровотока. VEGF повышает проницаемость сосудов, ведет к дезорганизации сосудистой стенки, что усугубляет гипоксию и способствует распространению клеток опухоли и росту метастазов [4; 13]. Именно этим механизмом можно объяснить выявленные различия по частоте встречаемости полиморфных вариантов rs699947 *VEGF* в зависимости от степени распространенности опухоли в нашем исследовании.

Установленное влияние полиморфных вариантов rs2010963 и rs699947 на выживаемость пациентов с НМРЛ в течение первых трех лет после установления диагноза показывает необходимость использования знаний о генетических особенностях опухоли при лечении. Известно, что введение антиангиогенной терапии приводит к временным улучшениям в виде остановки роста или уменьшения опухоли, а в некоторых случаях и к увеличению выживаемости [14]. Однако опухоли неизбежно начинают снова расти, и болезнь прогрессирует после непродолжительного периода, который обычно измеряется в 25 месяцев [15]. Далее происходит «ускользание» опухоли от ответа на проводимое лечение, и разница в СВ нивелируется. Опухоль может адаптироваться к присутствию ингибиторов ангиогенеза, приобретая различные способы функционального уклонения от терапевтической блокады, что согласуется с двумя основными моделями резистентности: адаптивная (ускользающая) резистентность и внутренняя (ранее существовавшая) невосприимчивость, описанными в [16]. Поэтому требуется дальнейшее проведение исследований, направленных на изучение результатов противоопухолевой терапии (в том числе антиангиогенными препаратами) с учетом индивидуальных генетических характеристик, с целью разработки персонализированных схем лечения с использованием препаратов, ингибирующих ангиогенез при НМРЛ.

Заключение. Таким образом, в исследовании выявлена связь полиморфных вариантов rs699947 *VEGF* со степенью распространения опухоли: большая степень распространения опухоли достоверно чаще наблюдается у носителей генотипа -2578C/C, определяющего высокий уровень экспрессии VEGF, по сравнению с носителями генотипа -2578A/A, определяющего нормальный уровень экспрессии VEGF. Также показано, что носители полиморфных вариантов rs2010963 и rs699947, ассоциированные с высоким уровнем экспрессии VEGF, имеют худший прогноз выживаемости в течение первых трех лет после установления диагноза, по сравнению с носителями полиморфных вариантов, ассоциированных с нормальным уровнем экспрессии фактора. Далее разница в скорректированной выживаемости нивелируется, что возможно связано с адаптацией клеток опухоли на проводимое лечение. Полученные данные можно использовать в исследованиях, направленных на изучение результатов противоопухолевой терапии с целью разработки персонализированных схем лечения с использованием препаратов, ингибирующих ангиогенез при НМРЛ.

Список использованных источников

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71, N 3. – P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries / C. Allemani [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, N 10125. – P. 1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
3. Folkman, J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? / J. Folkman // *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2007. – Vol. 6. – P. 273–286. <https://doi.org/10.1038/nrd2115>
4. Carmeliet, P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet, R. K. Jain // *Nature.* – 2011. – Vol. 473. – P. 298–307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>
5. VEGF receptor signalling – in control of vascular function / A. K. Olsson [et al.] // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 359–371. <https://doi.org/10.1038/nrm1911>
6. Mathew, C. C. The isolation of high molecular weight eucaryotic DNA / C. C. Mathew // *Methods in Molecular Biology: Nucleic Acids* / ed. J. M. N. J. Walker. – Clifton, 1984. – Vol. 2, N 4. – P. 31–34. <https://doi.org/10.1385/0-89603-064-4:31>
7. Clinical and morphological characteristics of NSCLC and VEGF gene polymorphism / M. N. Shapetska [et al.] // *Int. J. Adv. Res.* – 2016. – Vol. 4. – P. 1802–1813. <https://doi.org/10.21474/ijar01/1657>
8. Association of vascular endothelial growth factor – a gene polymorphisms and haplotypes with breast cancer metastases / U. Langsenlehner [et al.] // *Acta Oncol.* – 2015. – Vol. 54, N 3. – P. 368–376. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2014.948056>
9. *VEGF* gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis / S. W. Han [et al.] // *Rheumatology.* – 2004. – Vol. 43, N 9. – P. 1173–1177. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh281>

10. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection / M. Shahbazi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13, N 1. – P. 260–264. <https://doi.org/10.1681/asn.v131260>
11. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels / W. Renner [et al.] // *J. Vasc. Res.* – 2000. – Vol. 37, N 6. – P. 443–448. <https://doi.org/10.1159/000054076>
12. Functional interaction between p/CAF and human papillomavirus E2 protein / D. Lee [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, N 8. – P. 6483–6489. <https://doi.org/10.1074/jbc.m105085200>
13. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте / Н. А. Нефедова [и др.] // *Архив патологии.* – 2016. – Т. 78, № 2. – С. 55–62. <https://doi.org/10.17116/patol201678255-62>
14. Treatment Strategies of Gastric Cancer-Molecular Targets for Anti-angiogenic Therapy: a State-of-the-art Review / M. Tyczyńska [et al.] // *J. Gastrointest Cancer.* – 2021. – Vol. 52. – P. 476–488. <https://doi.org/10.1007/s12029-021-00629-7>
15. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08 / C. J. Allegra [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 1. – P. 11–16. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.0855>
16. Bergers, G. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy / G. Bergers, D. Hanahan // *Nat. Rev. Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 592–603. <https://doi.org/10.1038/nrc2442>

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., Harewood R., Matz M., Nikšić M., Bonaventure A., Valkov M., Johnson C. J., Estève J., Ogunbiyi O. J., Azevedo e Silva G., Chen W. Q., Eser S., Engholm G., Stiller C. A., Monnereau A., Woods R. R., Visser O., Lim G. H., Aitken J., Weir H. K., Coleman M. P.; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 2018, vol. 391, no. 1025, pp. 1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
3. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, vol. 6, pp. 273–286. <https://doi.org/10.1038/nrd2115>
4. Carmeliet P., Jain R. K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011, vol. 473, pp. 298–307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>
5. Olsson A. K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling – in control of vascular function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2006, vol. 7, pp. 359–371. <https://doi.org/10.1038/nrm1911>
6. Mathew C. C. The isolation of high molecular weight eucaryotic DNA. Walker J. M. N. J., ed. *Methods in Molecular Biology: Nucleic Acids*. Clifton, 1984, vol. 2, pp. 31–34. <https://doi.org/10.1385/0-89603-064-4:31>
7. Shapetska M. N., Shchayuk A. N., Mikhalenko E. P., Chebotareva N. V., Pisarchik S. N., Krupnova E. V. Clinical and morphological characteristics of NSCLC and VEGF gene polymorphism. *International Journal of Advanced Research*, 2016, vol. 4, pp. 1802–1813. <https://doi.org/10.21474/ijar01/1657>
8. Langsenlehner U., Hofmann G., Renner W., Gerger A., Krenn-Pilko S., Thurner E.M., Krippel P., Langsenlehner T. Association of vascular endothelial growth factor – A gene polymorphisms and haplotypes with breast cancer metastases. *Acta Oncology*, 2015, vol. 54, no. 3, pp. 368–376. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2014.948056>
9. Han S. W., Kim G. W., Seo J. S., Kim S. J., Sa K. H., Park J. Y., Lee J., Kim S. Y., Goronzy J. J., Weyand C. M., Kang Y. M. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, vol. 43, no. 9, pp. 1173–1177. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh281>
10. Shahbazi M., Fryer A. A., Pravica V., Brogan I. J., Ramsay H. M., Hutchinson I. V., Harden P. N. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2002, vol. 13, no. 1, pp. 260–264. <https://doi.org/10.1681/asn.v131260>
11. Renner W., Kotschan S., Hoffmann C., Obermayer-Pietsch B., Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *Journal of Vascular Research*, 2000, vol. 37, no. 6, pp. 443–448. <https://doi.org/10.1159/000054076>
12. Lee D., Hwang S. G., Kim J., Choe J. Functional interaction between p/CAF and human papillomavirus E2 protein. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, vol. 277, no. 8, pp. 6483–6489. <https://doi.org/10.1074/jbc.m105085200>
13. Nefedova N. A., Kharlova O. A., Danilova N. V., Malkov P. G., Gaifullin N. M. Markers of angiogenesis in tumor growth. *Архив Патологии*, 2016, vol. 78, no. 2, pp. 55–62 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol201678255-62>
14. Tyczyńska M., Kędzierawski P., Karakuła K., Januszewski J., Kozak K., Sitarz M., Forma A. Treatment Strategies of Gastric Cancer-Molecular Targets for Anti-angiogenic Therapy: a State-of-the-art Review. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2021, vol. 52, pp. 476–488. <https://doi.org/10.1007/s12029-021-00629-7>
15. Allegra C. J., Yothers G., O’Connell M. J., Sharif S., Petrelli N. J., Colangelo L. H., Atkins J. N., Seay T. E., Fehrenbacher L., Goldberg R. M., O’Reilly S., Chu L., Azar C. A., Lopa S., Wolmark N. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, vol. 29, no. 1, pp. 11–16. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.0855>
16. Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nature Reviews Cancer*, 2008, vol. 8, pp. 592–603. <https://doi.org/10.1038/nrc2442>

Информация об авторах

Шепетько Михаил Николаевич – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shepetjko@gmail.com.

Михаленко Елена Петровна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: E.Michalenko@igc.by.

Щаюк Анна Николаевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: anna.shchayuk@tut.by.

Мириленко Людмила Владимировна – канд. мед. наук, доцент. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: ludamirilen@gmail.com.

Горбатенко Лариса Владимировна – врач-реаниматолог. Минский городской клинический онкологический центр (пр. Независимости, 64, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shepetjko@gmail.com.

Кильчевский Александр Владимирович – академик, д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kilchev@presidium.bas-net.by.

Information about the authors

Shapetska Michail N. – Ph. D. (Medicine), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shepetjko@gmail.com.

Mikhalenka Alena P. – Ph. D. (Biology), Leading Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: E.Michalenko@igc.by.

Shchayuk Anna N. – Ph. D. (Biology), Senior Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anna.shchayuk@tut.by.

Mirilenko Ludmila V. – Ph. D. (Medicine), Assistant Professor. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: ludamirilen@gmail.com.

Gorbatenko Ludmila V. – Resuscitator. Minsk City Clinical Oncology Center (64, Nezavisimosti Ave., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shepetjko@gmail.com.

Kilchevsky Aleksandr V. – Academician, D. Sc. (Biology), Professor, Chief Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kilchev@presidium.bas-net.by.