

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ, ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Шепетько М. Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

*Рак легкого – самая распространенная в мире злокачественная опухоль, характеризующаяся высокой смертностью. Одна из ключевых позиций в опухолевой прогрессии и распространения болезни принадлежит процессам, связанным с ангиогенезом.*

*Цель: изучение влияния полиморфизмов rs699947, rs2010963 и rs3025039 гена VEGF, отвечающего за ангиогенез, на степень распространения опухоли и выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).*

*Материал и методы. В группу наблюдения и последующего анализа включены 172 пациента с диагнозом НМРЛ. Все случаи НМРЛ были классифицированы в соответствии с TNM/pTNM (7-я редакция, 2011). Исследуемые пациенты генотипированы по выбранным полиморфным локусам методом ПЦР. Для анализа выживаемости использовались таблицы дожития в интервалах и метод Каплан-Мейера.*

*Результаты исследования указывают на то, что генетический полиморфизм VEGF оказывает влияние на течение и прогноз при НМРЛ.*

*Выводы:*

- гомозиготный генотип -2578CC гена VEGF ассоциирован с большей степенью распространения новообразования;
- различия в выживаемости появляются через 6 месяцев после операции;
- выживаемость пациентов с генотипом VEGF -2578AA в течение первых лет жизни превышает количество лиц с генотипом VEGF -2578CC;
- у пациентов, вылеченных от злокачественного новообразования, гетерозиготный вариант гена VEGF -2578CA встретился достоверно чаще.

**Ключевые слова:** НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, VEGF – эндотелиальный фактор роста, или фактор роста эндотелия сосудов; ген, полиморфизм, ангиогенез, выживаемость.

*Для цитирования:* Шепетько, М. Н. Генетические полиморфизмы фактора роста эндотелия сосудов, их влияние на течение и прогноз при немелкоклеточном раке легкого / М. Н. Шепетько // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 2. С. 153-158. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-2-153-158>

### Введение

Рак легкого – самая распространенная в мире злокачественная опухоль, характеризующаяся высокой смертностью. Смертность от этого новообразования – одна из самых высоких среди промышленно развитых стран. В Республике Беларусь в 2017 г. выявлено 4630 случаев заболевания раком легкого, интенсивный показатель заболеваемости раком легкого составил 48,7 на 100 000 населения, показатель смертности – 31,6 на 100 000, соотношение смертности к заболеваемости в том же году равнялось 67,6; менее 1 года прожили 47,7% пациентов [1, 2]. Приведенные цифры указывают на высокую социальную значимость, трудности в диагностике и непредсказуемость течения болезни.

Одна из ключевых позиций в опухолевой прогрессии и распространении болезни принадлежит процессам, связанным с ангиогенезом [3, 4]. Опухолевый ангиогенез (неоангиогенез) – это стабильное свойство злокачественных новообразований обеспечивать себе доставку кислорода и питательных веществ для дальнейшего роста и прогрессии [5]. Образование новой сосудистой сети, которая способствует появлению метастазов, контролируется фактором роста эндотелия сосудов VEGF. Образующий в результате альтернативного сплайсинга, VEGF имеет

несколько изоформ. Функциональные полиморфные варианты этого гена или его структурные перестройки вызывают изменение уровня экспрессии данного фактора роста, что может приводить к патологическому ангиогенезу [6, 7].

Изучение данной проблемы стало проводиться в связи с неодинаковым ответом злокачественных новообразований на таргетные ингибиторы ангиогенеза. В обзорной статье Lokesh Jain et al., охватывающей исследования репрезентативных групп пациентов с карциномой молочной железы, немелкоклеточным раком легкого, колоректальным раком и раком предстательной железы, недвусмысленно говорится о том, что «однонуклеотидные полиморфизмы VEGF (SNP) могут изменять концентрацию циркулирующего белка VEGF, и как следствие, влиять на процесс ангиогенеза, межиндивидуальные колебания риска возникновения, прогрессирования отдельных опухолей и их устойчивость к лечению». Авторы исследовали образцы ДНК в опухолевой и нормальной легочной ткани мужчин и женщин при НМРЛ и обнаружили высокие уровни VEGF в образцах, несущих генотипы -2578 CA, -634 GC и -1154 GG, однако плотность сосудистой сети в опухоли с генотипами -2578 CC и -634 GG была ниже по сравнению с таковой при генотипах -2578 CA и -634 CC + GC [9]. В то же

время Yang F. с соавт. на большом количестве пациентов и группе контроля показали, что полиморфизм *VEGF* +936С/Т, -460С/Т, и -2578С/А не ассоциируется с риском возникновения рака легкого [10].

Учитывая изложенное выше, предпринята попытка сопоставить результаты лечения и выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и структурными особенностями гена *VEGF*, участвующего в опухолевом ангиогенезе. Полученные данные могут быть полезны онкологам, генетикам, химиотерапевтам, научным сотрудникам и всем специалистам, занимающимся проблемой рака легкого.

**Цель исследования:** изучение влияния полиморфизмов rs699947, rs2010963 и rs3025039 гена *VEGF* на степень распространения опухоли и выживаемость пациентов с НМРЛ.

### Материал и методы

В группу наблюдения и последующего анализа включены 172 пациента с диагнозом НМРЛ, находившихся на лечении в учреждении здравоохранения «Минский городской клинический онкологический диспансер» (средний возраст 61,7±0,8 года, мужчин – 127 (74%), женщин – 45 (26%)).

Все случаи НМРЛ были классифицированы в соответствии с TNM/pTNM (7-я редакция, 2011) [8]. Гистологические типы устанавливались согласно морфологическим критериям ВОЗ (2015). Исследуемая группа пациентов включала лиц с наиболее часто встречающимися при НМРЛ гистологическими типами – плоскоклеточным раком и аденокарциномой.

Диагноз установлен в результате данных анамнеза, фибробронхоскопии, рентгенологического исследования, данных компьютерных томограмм и цитоморфологического исследования, наличия клинических симптомов заболевания.

ДНК выделяли из периферической крови фенол-хлороформным методом. Выбор полиморфизмов *VEGF* осуществлялся с использованием общедоступной базы данных Национального центра биотехнологической информации, США (часть базы GenBank об однонуклеотидных полиморфизмах – SNP NCBI) и специальной литературы.

С использованием этого подхода для анализа были выбраны три возможных полиморфизма: С-2578А (rs699947), G-634С (rs2010963) и С 936Т (rs3025039). Исследуемые пациенты генотипированы по выбранным полиморфным локусам методом полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длины рестриционных фрагментов (анализ PCR-RFLP) с использованием специфических праймеров и рестриционных эндонуклеаз. Праймеры для анализа синтезированы компанией «Праймтех», Минск. Реагенты для ПЦР и ПЦР-RFLP изготовлены компанией «Thermo Fisher Scientific», Вильнюс. После процесса PCR-RFLP образцы визуализировали в УФ-свете.

Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности,

в соответствии с анкетированием пациентов и разрешением этического комитета (№ 430 от 29.01.2018 г.) на исследование образцов тканей и биологических жидкостей. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0, Microsoft Excel. Для анализа выживаемости использовались таблицы дожития в интервалах и метод Каплан-Мейера. При сравнении частот генотипов применяли стандартный критерий  $\chi^2$  Пирсона. Об ассоциации генотипов с течением рака легкого судили по величине отношения шансов (ОШ). Достоверность полученных результатов оценивалась согласно критерию р.

### Результаты и обсуждение

Хирургическое лечение было основным, использовалось в объеме лобэктомии – 98 (57,0%), пневмонэктомии – 45 (26,2%), резекции легкого – 9 (5,2%) случаев. Операция была ограничена только биопсией в 7 случаях (4,1%) и не выполнялась у 13 (7,6%) пациентов.

Изначально клинически рак легкого проявил себя только в 56% наблюдений в виде болей в грудной клетке, кашля, одышки, кровохарканья. В результате проведенной операции и последующего морфологического исследования плоскоклеточный рак диагностирован в 49,4% случаев (85 пациентов), аденокарцинома в 50,6% (87 пациентов).

I стадия заболевания установлена у 89 (51,7%) пациентов, II стадия – 22 (12,8%), III стадия – 50 (29,1%), IV стадия – 10 (5,8%), стадия не установлена у 1 (0,6%) пациента.

Общая трехлетняя выживаемость составила 64%, пятилетняя – 49%, 10-летняя – 23%.

Все пациенты находились на диспансерном наблюдении, состояние их здоровья контролировалось от начала установления диагноза, хирургического лечения до прогрессирования и/или смерти от основного заболевания в срок более 72 месяцев, результаты оценивались в со-

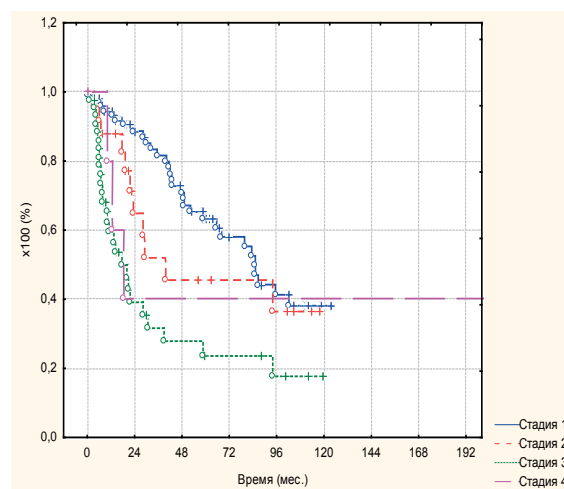


Рисунок 1. – График кумулятивной выживаемости (по Каплан-Мейеру) пациентов с НМРЛ в зависимости от стадии заболевания

Figure 1. – Kaplan-Meier plot of cumulative survival for patients with NSCLC depend on disease stage

ответствии с критерием цензурирования. Медиана выживаемости для всей группы в течение 10 лет равнялась 46,8 месяца. Для пациентов с I стадией она составила 7 лет (84 мес.), II – 3 года (36 мес.), III – 1,5 года (18 мес.). Для пациентов с IV стадией медиана достигнута не была ( $p < 0,00001$ ;  $\chi^2 = 27,03$ ) (рис. 1).

Как следует из анализа, при I и II стадиях выживаемость была значительно выше, чем при III и IV стадиях.

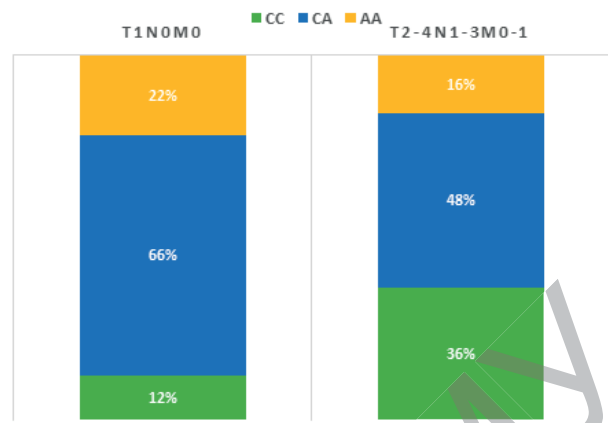
В исследуемой группе при контрольных осмотрах прогрессирование болезни не установлено в 51,2% всех случаев (88 чел.), с прогрессированием заболевания в разные периоды времени наблюдались 9,3% (16 пациентов), умерли к окончанию периода наблюдения 39,5% (68 пациентов).

Учитывая высокий риск развития рецидива и прогрессирования НМРЛ в короткие сроки, можно заключить, что к окончанию периода наблюдения почти каждый второй результат лечения оказался неудовлетворительным, несмотря на то, что у большинства пациентов, страдающих НМРЛ, болезнь находилась в пределах I-II стадий. Учитывая особенности течения рака легкого и ведущую роль ангиогенеза в опухолевой прогрессии для большинства солидных злокачественных новообразований, в исследовании представлены данные с целью определения роли и влияния структурных особенностей гена *VEGF*, регулирующего ангиогенез, на исход заболевания.

В результате анализа степени распространения опухоли, гистологических типов НМРЛ, пола, возраста и полиморфных вариантов гена *VEGF* не получено никакой значимой зависимости между выживаемостью пациентов и полиморфными вариантами гена *VEGF* в ключевых позициях G-634C и C936T.

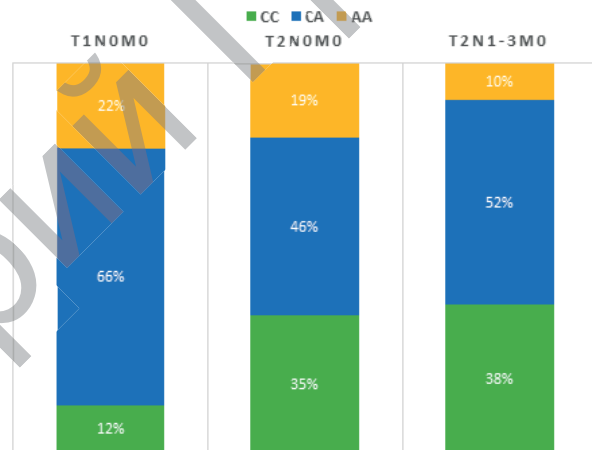
В то же время полиморфные варианты гена *VEGF* в позиции C-2578A значительно различались по частоте распределения на разных стадиях опухолевого процесса и оказывали влияние на течение и исход болезни. Меньшая часть пациентов с НМРЛ I стадии в пределах pT1N0M0 имели гомозиготный генотип -2578CC гена *VEGF*, который встретился в 12% случаев, тогда как у пациентов с прогрессивными стадиями, большими, чем «ранний рак» варианта *VEGF* -2578CC, диагностировался в 3 раза чаще (рис. 2, 3).

У пациентов, которые были живы без признаков прогрессирования НМРЛ, также отчетливо наблюдалось влияние полиморфных вариантов гена *VEGF* на течение заболевания в позиции C-2578A и его не обнаруживалось в позициях G-634C и C936T. Пациенты без прогрессирования отличались от умерших пациентов и пациентов с прогрессированием по частоте распределения полиморфных вариантов гена *VEGF*. У излеченных от злокачественного новообразования и находившихся под наблюдением полиморфный вариант гена *VEGF* -2578CA встретился в 65,8% случаев, тогда как у лиц с прогрессированием и умерших от рака легкого он наблюдался только в 45,7% случаев. Полу-



**Рисунок 2. – Распределение полиморфных вариантов гена *VEGF* в позиции C-2578A у пациентов с pT1N0M0 (I стадия рака) и у пациентов с pT2-4N1-3M0-1 ( $p=0,02$ ; OR 4,11; ДИ 1,34-12,60)**

Figure 2. – Distributions of polymorphism variants of gene *VEGF* in point C-2578A in patients with pT1N0M0 (I stage of carcinoma) and patients with pT2-4N1-3M0-1 ( $p=0,02$ ; OR 4,11; CI 1,34-12,60)



**Рисунок 3. – Распределение полиморфных вариантов гена *VEGF* в позиции C-2578A у пациентов с pT1N0M0, pT2N0M0 и pT2N1-3M0 у пациентов с НМРЛ ( $p=0,04$ ; ОШ 4,43; ДИ 1,23-16,10)**

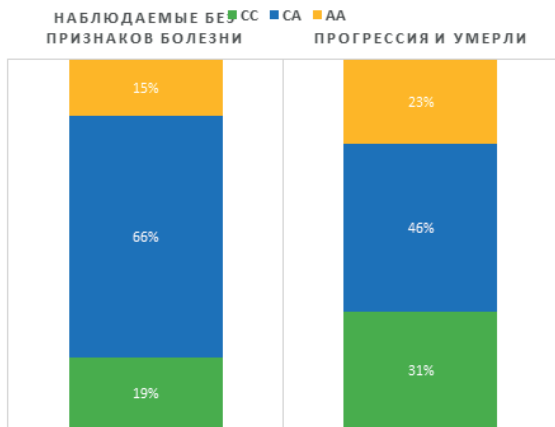
Figure 3. – Distributions of polymorphism variants of gene *VEGF* in point C-2578A in patients with NSCLC pT1N0M0, pT2N0M0 and pT2N1-3M0 ( $p=0,04$ ; OR 4,43; CI 1,23-16,10)

ченные данные были достоверны по критерию  $p=0,021$ ; ОШ 4,43; (ДИ 1,23-16,1) (рис. 4).

Медиана выживаемости людей с генотипом *VEGF* -2578AA равнялась 22,9 мес., с генотипом *VEGF* -2578CC она составила 16,6 мес., с генотипом -2578CA – 14,5 мес., соответственно.

С тенденцией к достоверности в зависимости от полиморфных вариантов гена *VEGF* в точке 2578, различия в выживаемости появляются через 6 месяцев после операции и исчезают после 24 месяцев наблюдения (рис. 5).

Приведенные данные указывают на влияние полиморфизмов гена *VEGF* на течение и исход плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого.



**Рисунок 4.** – Распределение полиморфных вариантов гена *VEGF* в позиции *C-2578A* у наблюдаемых пациентов без признаков рецидива НМРЛ, с прогрессирующим заболеванием и умерших от рака ( $p=0,021$ ); ОШ 4,43; ДИ 1,23-16,10)

Figure 4. – Distributions of polymorphism variants of gene *VEGF* in point *C-2578A* in patients without progression of NSCLC; having progression and died from lung carcinoma ( $p=0,021$ ); OR 4,43; CI 1,23-16,10)

**Выводы**

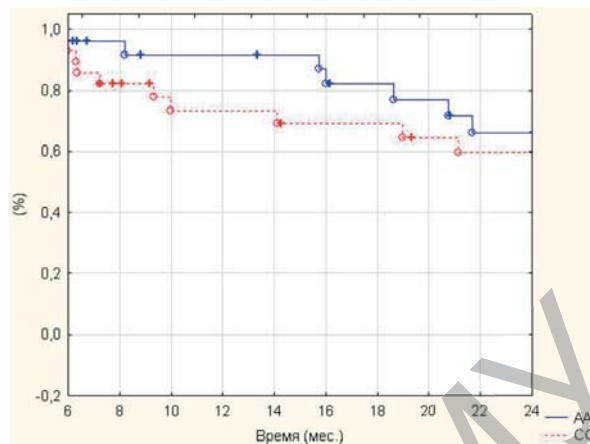
Таким образом, полученные результаты показывают, что генетический полиморфизм *VEGF* оказывает влияние на течение и прогноз вне зависимости от пола, возраста и гистологических типов НМРЛ, а именно:

- гомозиготный генотип *-2578CC* гена *VEGF* ассоциирован с большей степенью распространения аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого, чем опухоль в пределах *pT1N0M0*;
- с тенденцией к достоверности различия в выживаемости проявляются через 6 месяцев после операции и исчезают после 24 месяцев;
- выживаемость пациентов с генотипом *VEGF -2578AA* в течение первых двух лет после лечения превышала количество лиц с генотипом *VEGF -2578CC*;
- у пациентов, вылеченных от злокачественного новообразования, гетерозиготный вариант гена *VEGF -2578CA* встретился достоверно чаще, чем у лиц с прогрессирующим и умерших от немелкоклеточного рака легкого.

Следовательно, однонуклеотидная замена А на С в позиции *VEGF 2578* при НМРЛ приводила

**Литература**

1. Здравоохранение в Республике Беларусь : официальный статистический сборник за 2015 г. = Public health in the republic of Belarus : an official statistics collection, 2015. – Минск : РНМБ, 2016. – 281 с.
2. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008-2017) = Statistics of cancer diseases in the republic of Belarus (2008-2017) / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : РНПЦ ОМР имени Н. Н. Александрова, 2018. – 284 с.
3. Поляков, И. С. Молекулярная патология рака лёгкого: клинические аспекты / И. С. Поляков, Е. Н. Имянитов



**Рисунок 5.** – График кумулятивной выживаемости пациентов с НМРЛ в срок 6 мес. – 2 года в зависимости от полиморфных вариантов гена *VEGF-2578AA* и *VEGF-2578CC* ( $p>0,05$ )

Figure 5. – Kaplan-Meier plot of cumulative survival for patients with NSCLC in term between 6 months – 2 years depend on polymorphisms of gene *VEGF-2578AA* и *VEGF-2578CC* ( $p>0,05$ )

к неблагоприятному исходу заболевания у части пациентов, в то же время генотип *VEGF 2578AA* выполнял защитную функцию и препятствовал прогрессирующему аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого. Механизм усиления или ослабления ангиогенеза непосредственно мог зависеть от индивидуальных колебаний концентрации ангиогенного фактора роста, кодируемого геном *VEGF*. В свою очередь структурные индивидуальные различия гена *VEGF* приводили к разной концентрации фактора роста эндотелия сосудов, влияющего на процессы опухолевого неоангиогенеза. Как следствие, раннее метастазирование, рецидив или прогрессирующее заболевание в зависимости от индивидуальных различий гена *VEGF*. Неоднозначность трактовки генетических полиморфизмов гена *VEGF*, по данным литературы, и разный ответ пациентов с НМРЛ на антиангиогенную терапию требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Автор статьи благодарит сотрудников института генетики и цитологии НАН Беларуси Э. В. Крупнову, Е. П. Михаленко, А. Н. Щаюк за проведение ПЦР-реакции, консультативную и методическую помощь в написании статьи.

// Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Т. 60, № 6. – С. 48-55.

4. Hammerschmidt, S. Lung cancer: current diagnosis and treatment / S. Hammerschmidt, H. Wirtz // Deutsches Arzteblatt international. – 2009. – Vol. 106 (49). – P. 809-818. – doi: 10.3238/arztebl.2009.0809.
5. Angiogenesis in Control and Progression of Lung Cancer [Electronic resource] / D. Qazi [et al.] // American Journals of Cancer Science. – 2015. – Vol. 4 (1). – Mode of access: [http://ivyunion.org/index.php/ajcs/article/view/201400550/pdf\\_27](http://ivyunion.org/index.php/ajcs/article/view/201400550/pdf_27). – Date of access: 03.07.2018.
6. Correlation of polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene and the risk of lung cancer in an ethnic

- Han group of North China / L. Yan [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2012. – Vol. 3 (4). – P. 673-676. – doi: 10.3892/etm.2012.453.
- Shibuya, M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases / M. Shibuya // *Journal of biochemistry*. – 2013. – Vol. 153 (1). – P. 13-19. – doi: 10.1093/jb/mvs136.
  - TNM: Классификация злокачественных опухолей = TNM: Classification of Malignant Tumours / UICC Международный противораковый союз ; ред.: Л. Х. Собин, М. Господарович, К. Виттекин. – 7-е изд. – Москва : Логосфера, 2011. – 304 с.
  - The role of vascular endothelial growth factor SNPs as predictive and prognostic markers for major solid tumors / J. Lokesh [et al.] // *Molecular cancer therapeutics*. – 2009. – Vol. 8 (9). – P. 2496-2508. – doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0302.
  - Association between VEGF Gene Polymorphisms and the Susceptibility to Lung Cancer: An Updated Meta-Analysis / F. Yang [et al.] // *BioMed Research international*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 9271215. – doi: 10.1155/2018/9271215.

### References

- Zdravoohranenie v Respublike Belarus: oficialnyj statisticheskij sbornik za 2015 g [Public health in the republic of Belarus: an official statistics collection, 2015]. Minsk: RNMB; 2016. 281 p. (Russian).
- Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, Evmenenko AA.; Sukonko OG, editor. Statistika onkologicheskikh zabolevanij v Respublike Belarus (2008-2017) [Statistics of cancer diseases in the republic of Belarus (2008-2017)]. Minsk: RNPC OMR imeni NN Aleksandrova; 2018. 284 p. (Russian).
- Poljakov IS, Imjanitov EN. Molekuljarnaja patologija raka ljogkogo: klinicheskie aspekty [Molecular pathology of lung cancer: clinical aspects]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* [Siberian journal of oncology]. 2013;60(6):48-55. (Russian).
- Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009;106(49):809-818. doi: 10.3238/arztebl.2009.0809.
- Qazi D, Mokhdomi TA, Bukhari S, Qadri RA. Angiogenesis in Control and Progression of Lung Cancer [Internet]. *American Journals of Cancer Science*. 2015;4(1). Available from: [http://ivyunion.org/index.php/ajcs/article/view/201400550/pdf\\_27](http://ivyunion.org/index.php/ajcs/article/view/201400550/pdf_27). (accessed 03.07.2018).
- Yan L, Jing L, Xiaolin L, Hairong L, Beibei Y, Junjuan X, Zhenqiang B. Correlation of polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene and the risk of lung cancer in an ethnic Han group of North China. *Experimental and therapeutic medicine*. 2012;3(4):673-676. doi: 10.3892/etm.2012.453.
- Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *Journal of biochemistry*. 2013;153(1):13-19. doi: 10.1093/jb/mvs136.
- UICC Mezhdunarodnyj protivorakovyj sojuz; Sobin H, Gospodarovich M, Vittekin K, editors. TNM: Klassifikacija zlokachestvennyh opuholej [TNM: Classification of Malignant Tumours]. 7th ed. Moscow: Logosfera; 2011. 304 p. (Russian).
- Jain L, Vargo CA, Danesi R, Sissung TM, Price DK, Venzon D, Venitz J, Figg WD. The role of vascular endothelial growth factor SNPs as predictive and prognostic markers for major solid tumors. *Molecular cancer therapeutics*. 2009;8 (9):2496-2508. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0302.
- Yang F, Qin Z, Shao C, Liu W, Ma L, Shu Y, Shen H. Association between VEGF Gene Polymorphisms and the Susceptibility to Lung Cancer: An Updated Meta-Analysis. *BioMed Research international*. 2018;2018:9271215. doi: 10.1155/2018/9271215.

## GENETIC POLYMORPHISMS OF VEGF AND THEIR INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT AND PROGNOSIS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Shapetska M. N.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

*Lung cancer is the most common malignant tumor in the world associated with high mortality. One of the principle positions in the progression of the neoplasm and spread of the disease belongs to processes related to angiogenesis.*

*Aim of the study: to present effects of the rs699947, rs2010963 and rs3025039 polymorphisms of the VEGF gene responsible for angiogenesis on the extent of tumor progression and survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).*

*Material and methods. A total of 172 patients with a diagnosis of NSCLC were included in the study group. All cases were classified according to the TNM / pTNM (7th edition, 2011). The patients were genotyped for the selected polymorphic loci by PCR. Survival analysis of was performed using the life tables in intervals and the Kaplan-Meier method.*

*The results of the study indicate that genetic polymorphism of VEGF influences the course and prognosis of NSCLC.*

**Conclusions:**

- homozygous genotype -2578CC of the VEGF gene is associated with a greater degree of spread of the tumor;
- differences in survival appear after 6 months of the surgery;
- survival rate of patients with the VEGF -2578AA genotype during the first years of life exceeds the number of individuals with the VEGF -2578CC genotype;
- heterozygous variant of the VEGF -2578CA gene was significantly more common in patients free from disease.

**Keywords:** NSCLC - non-small cell lung cancer, VEGF - endothelial growth factor or vascular endothelium growth factor, gene, polymorphism, angiogenesis, survival.

**For citation:** Shapetska MN. Genetic polymorphisms of VEGF and its influence on the development and prognosis of non-small cell lung cancer. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(2):153-158. <https://doi.org/10.2598/2221-8785-2019-17-2-153-158>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.  
**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

Шепетько Михаил Николаевич / Shapetska Mikhail, e-mail: shepetjko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6901-115X

Поступила / Received: 29.01.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.03.2019

## НОВЫЕ ИЗДАНИЯ



### **Могилевец, Ольга Николаевна.**

Профессиональные болезни : учебно-методическое пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 "Лечебное дело" : рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию / О. Н. Могилевец, Т. А. Дешко ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра фтизиатрии. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 267 с. : табл., рис. – ISBN 978-985-595-060-9.

В пособии изложены общие вопросы профпатологии, информация о гигиенической классификации условий труда, особенности диагностики и экспертизы трудоспособности, реабилитации и профилактики профессиональных заболеваний. Представлены этиология, патогенез, клиническая картина, вопросы диагностики и лечения отдельных профессиональных заболеваний. Решение ситуационных задач способствует более полному усвоению изученного материала, делает его практически ориентированным. Выдержки из наиболее важных нормативно-правовых актов профпатологической службы РБ, приведенные в приложении, иллюстрируют изложенный материал.

Данное пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело». Материалы, изложенные в пособии, могут представлять интерес также для врачей разных специальностей, принимающих участие в проведении медицинских осмотров работающих.