

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ СОСУДИСТЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В КРОВИ МУЖЧИН ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВИЧНЫМИ И РЕЦИДИВНЫМИ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Каплиева И.В.¹, Жукова Г.В.¹, Сагателян С.А.¹, Франциянц Е.М.¹, Ващенко Л.Н.¹, Погорелова Ю.А.¹, Черногоров П.В.¹, Аушева Т.В.¹, Трепитаки Л.К.¹, Немашкалова Л.А.¹, Попов И.А.¹, Пандова О.В.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: kaplirina@yandex.ru

Саркомы мягких тканей (СМТ) как более редкие новообразования по сравнению с карциномами изучены в меньшей степени, чем опухоли эпителиального происхождения. Целью исследования явилось изучение изменений в содержании сосудистых эндотелиальных факторов роста VEGF-A, VEGF-C и растворимого рецептора sVEGFR3 в сыворотке крови у пациентов мужского пола с первичными и рецидивными СМТ различной степени дифференцировки (G). В работе представлены результаты исследований у мужчин зрелого и пожилого возраста с первичными (n=12) и рецидивными (n=14) СМТ конечностей G1 и G3–G4, которые сравнивали с показателями у мужчин без опухолей (контрольная группа, n=10). Показаны заметное повышение уровня VEGF-A в крови пациентов с первичными СМТ (повышение Me в 1,7 раза, увеличение диапазона значений более чем в 5 раз) и значительное снижение этого показателя по сравнению с наблюдавшимся у мужчин без опухолей в случае рецидивных СМТ (в 3,5 раза). Связь уровня VEGF-A в крови со степенью дифференцировки опухолей не отмечена. Были выявлены связи содержания VEGF-C и sVEGFR3 в сыворотке крови со степенью дифференцировки СМТ, отличавшиеся направленностью и отклонением от показателей в контрольной группе у пациентов с первичными и рецидивными опухолями. Полученные результаты отражают сложную картину тканевых и системных перестроек, связанных с развитием первичных и рецидивных СМТ конечностей, указывают на возможное изменение функционального статуса и информативного значения компонентов системы VEGF при рецидивировании СМТ, расширяют представления о генезе опухолей мезенхимального происхождения и позволяют определить направления дальнейших исследований.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, сосудистые эндотелиальные факторы роста, рецидивирование опухолей, степень дифференцировки опухолей, мужчины.

FEATURES OF SOME COMPONENTS OF THE SYSTEM OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTORS IN THE BLOOD OF MATURE AND ELDERLY MEN WITH PRIMARY AND RECURRENT SOFT TISSUE SARCOMAS

Kaplieva I.V.¹, Zhukova G.V.¹, Sagatelyan S.A.¹, Frantsiyants E.M.¹, Vashchenko L.N.¹, Pogorelova Yu.A.¹, Chernogorov P.V.¹, Ausheva T.V.¹, Trepitaki L.K.¹, Nemashkalova L.A.¹, Popov I.A.¹, Pandova O.V.¹

¹National Medical Research Center for Oncology. Russia. Rostov-on-Don, e-mail: kaplirina@yandex.ru

Soft tissue sarcomas (STS), as rarer neoplasms compared to carcinomas, have been studied to a lesser extent than tumors of epithelial origin. The aim of the research was to study changes in the content of vascular endothelial growth factors VEGF-A, VEGF-C and its soluble receptor sVEGFR3 in the blood serum of men with primary and recurrent limb STS of various degrees of differentiation (G). The article presents the results of research in mature and elderly men with primary (n=12) and recurrent (n=14) STS of the G1 and G3-G4, which were compared with those in men without tumors (control group, n = 10). A pronounced elevation in the VEGF-A level in patients with primary STS (increasing of Me by 1.7 times and expansion of the values rang by more than 5 times) and contrary significant decrease in this indicator compared with that observed in men without tumors in the cases of recurrent SMT (by 3.5 times). There was no relationship between the level of VEGF-A in the blood and the degree of tumor differentiation. At the same time relationships between the levels of VEGF-C and sVEGFR3 in blood serum and the degree of STS differentiation were found, which differed in direction and deviation from the indicators in the control group in patients with primary and recurrent tumors. The results obtained reflect a complex picture of tissue and systemic rearrangements associated with the development of primary and recurrent limbs STS, indicate a possible change in the functional status and information value of the components of the VEGF system under recurrence of STS, broaden the understanding of genesis of mesenchymal tumors and allow us to determine the directions for further research.

Keywords: soft tissue sarcomas, vascular endothelial growth factors, tumor recurrence, degree of tumor differentiation, men.

Сосудистые эндотелиальные факторы роста (VEGF) играют важную роль в онкогенезе, поскольку формируют структурно-функциональную основу для обеспечения роста опухоли пластическими и энергетическими ресурсами, а также модулируют состояние межклеточного матрикса [1, 2]. Имеются сведения о заметной корреляции изменения содержания факторов семейства VEGF в крови (в сыворотке и/или плазме) с распространенностью процесса, агрессивностью и метастатическим потенциалом карцином различной локализации [1, 3]. Необходимо отметить, что преобладающая часть исследований роли указанных факторов при онкогенезе посвящена опухолям эпителиального происхождения. Саркомы мягких тканей (СМТ) как более редкие злокачественные опухоли по сравнению с карциномами в этом аспекте считаются менее изученными [4]. Между тем адекватная оценка показателей, отражающих действие факторов, влияющих на рост новообразований мезенхимального происхождения, чрезвычайно важна не только в связи с актуальностью фундаментальных вопросов их развития, но и ввиду необходимости определения тактики их дальнейшего лечения.

Таким образом, изучение содержания компонентов системы VEGF в злокачественной ткани, ткани, окружающей опухоль, и крови – связующем звене всего организма – у больных с СМТ является необходимым этапом в выявлении фундаментальных закономерностей развития этих опухолей.

Целью исследования явилось изучение изменений в содержании VEGF-A, VEGF-C и его растворимого рецептора (sVEGFR3) в крови у пациентов мужского пола с первичными и рецидивными СМТ различной степени дифференцировки.

Материалы и методы исследования. Исследования проводили у 26 мужчин с диагнозом «СМТ конечностей», гистологически представленными, преимущественно, липосаркомами (96% случаев). Средний возраст пациентов составил $57,8 \pm 6,2$ года. В группу 1 вошли 12 мужчин с первичными СМТ (T2bN0M0), в группу 2 – 14 человек, у которых были отмечены рецидивы после ранее проведенного комбинированного лечения (оперативного и лучевого), закончившегося более 1 года назад, по поводу первичных или не более чем двух эпизодов рецидивов СМТ (T2bN0M0). Высокодифференцированные опухоли (G1) были отмечены у 6 человек из группы 1 и у 7 пациентов из группы 2, что составило 50% исследованных случаев. У остальных больных наблюдались низкодифференцированные (G3) и недифференцированные (G4) опухоли. В контрольную группу вошли 10 мужчин аналогичного возраста без онкологических заболеваний (условно здоровые).

В крови пациентов, взятой до начала лечения, методом ИФА исследовали содержание VEGF-A (eBioscience, Австрия), VEGF-C (ThermoFisher Scientific, США), sVEGFR3 (eBioscience, Австрия) и вычисляли отношение VEGF-C/sVEGFR3. Для статистического анализа полученных результатов использовали пакет программ «Statistica 12», применяли непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Предварительно ряды были проверены на нормальность распределения показателей. Статистически значимыми считали отличия при числе сравниваемых групп, равном 3, – $p < 0,017$, равном 4, – $p < 0,0085$.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе исследования получены сведения об изменении уровней VEGF-A, VEGF-C и sVEGFR3 в крови больных СМТ, обусловленные развитием первичных и рецидивных опухолей. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание VEGF-A, VEGF-C и sVEGFR3 в крови мужчин с саркомами мягких тканей конечностей, Ме (Q1; Q3)

показатели группы	VEGF-A (пг/мл)	VEGF-C (нг/мл)		sVEGFR3 (нг/мл)		VEGF-C sVEGFR3	
		G1	G3-G4	G1	G3-G4	G1	G3-G4
Контроль	312,2 [157,7; 367,1]	0,21 [0,20; 0,24]		18,7 [13,21; 40,02]		0,011 [0,005; 0,018]	
1 Первичные СМТ	535,2¹ [345,4; 1686,2] p1=0,0006	0,16¹ [0,14; 0,19] p1=0,0002	0,39^{1,3} [0,30; 0,53] p1=0,0001 p3=0,0002	34,8¹ [30,2; 40,2] p1=0,0432	17,8³ [15,02; 20,53] p1=0,5200 p3=0,0002	0,0046¹ [0,0039; 0,0060] p1=0,0007	0,022^{1,3} [0,016; 0,029] p1=0,0006 p3=0,0002
2 Рецидивы СМТ	89,1^{1,2} [80,49; 147,44] p1=0,0006 p2=0,0002	0,31^{1,2} [0,28; 0,35] p1=0,0002 p2=0,0013	0,14^{1,2,3} [0,12; 0,15] p1=0,0002 p2=0,0002 p3=0,0049	17,9² [15,3; 20,3] p1=0,5876 p2=0,0014	13,9 [10,6; 25,5] p1=0,5204 p2=0,3025 p3=0,3785	0,018^{1,2} [0,014; 0,020] p1=0,0078 p2=0,0013	0,010^{2,3} [0,006; 0,013] p1=0,6198 p2=0,0013 p3=0,0047

Примечание. Значимость статистических отличий от показателей в контрольной группе (без опухолей) – 1, в группе больных с первичными СМТ – 2, отличия показателей при СМТ G3-G4 от показателей при СМТ G1 – 3. G – степень дифференцировки СМТ. Цифры в верхнем регистре непосредственно над значениями показателей указывают только на статистически значимые отличия.

Как видно из таблицы 1, формирование и рост первичных опухолей были связаны со значительным накоплением VEGF-A в крови пациентов. При этом наблюдалось заметное увеличение медианы (в 1,7 раза), максимальных значений (более чем в 5,0 раз) и диапазона (более чем в 6,0 раз) показателя по сравнению с соответствующими характеристиками у мужчин контрольной группы (табл. 1). Это свидетельствовало о большей асимметрии распределения значений изучаемого фактора роста у больных с первичными СМТ по сравнению с отмеченным в контрольной группе. Полученный результат соответствует

известным сведениям литературы о значительном усилении синтеза и секреции VEGF-A при развитии СМТ [5].

В ходе исследований не удалось выявить отличий в содержании VEGF-A в крови у пациентов, имеющих СМТ различной степени дифференцировки (табл. 1). В литературе имеются противоречивые сведения о связи уровня указанного фактора в крови с показателями распространенности и агрессивности СМТ. Ряд авторов отмечают корреляцию уровня VEGF-A в сыворотке крови со стадией, степенью злокачественности и прогнозом заболевания [5] и рассматривают его в качестве ключевого фактора нормального и патологического ангиогенеза [1]. В то же время в последние годы появляются сведения о случаях отсутствия такой связи. Так, в результате многофакторного анализа, проведенного у больных с липосаркоммами, не удалось выявить статистически значимой связи между уровнем VEGF-A в крови и динамикой злокачественного процесса [6]. Необходимо учитывать, что обилие VEGF-A в сыворотке крови пациентов с первичными СМТ может быть обусловлено различными причинами и отражать не только активный синтез и секрецию данного фактора роста, но также и снижение связывания VEGF-A с соответствующими рецепторами. При этом в случае сходного уровня факторов семейства VEGF их ангиогенные эффекты могут проявляться по-разному у разных пациентов в зависимости от содержания и активности естественных ингибиторов этих факторов, а также их антиангиогенных изоформ [2]. Кроме того, в последние годы было показано участие VEGF-A и некоторых других факторов этого семейства в противоопухолевых иммунных процессах [7], так что их ангиогенный опухолестимулирующий эффект, в принципе, может быть в определенной степени нивелирован действием противоположной направленности.

При анализе распределения значений уровня другого фактора семейства VEGF – VEGF-C – у больных с первичными СМТ были выявлены неоднородность величины данного показателя и его зависимость от степени дифференцировки исследованных опухолей. При этом в случае высокодифференцированных СМТ (G1) наблюдались статистически значимое снижение в 1,3 раза уровня VEGF-C по сравнению с этим показателем у мужчин без опухолей (контрольная группа) и, напротив, увеличение показателя в 1,9 раза относительно контрольных значений у пациентов, имевших низкодифференцированные и недифференцированные СМТ (G3-G4) (табл. 1). Разница в содержании VEGF-C в крови больных с высоко- и низкодифференцированными опухолями была весьма существенной – в 2,5 раза. Минимальное значение показателя в случаях СМТ G3-G4 в 1,6 раза превышало его максимальную величину у пациентов с СМТ G1 (табл. 1). Выявленная связь «уровень VEGF-C – G» была аналогична корреляциям, показанным для некоторых первичных карцином [8].

Интересно, что в случае СМТ G1 содержание sVEGFR3, рецептора к VEGF-C, демонстрировало изменения противоположной лиганду направленности. Медиана его уровня в крови почти в 2,0 раза превышала аналогичный показатель у здоровых мужчин, тогда как у пациентов, имевших СМТ G3-G4, не было отмечено статистически значимых отличий содержания данного рецептора от его величины в контрольной группе (табл. 1). В литературе имеются указания на высокий уровень VEGFR3 как на характерный признак высокозлокачественных опухолей, а также доступны сведения о самостоятельном прогностическом значении этого показателя при некоторых вариантах СМТ. Отмеченный нами более низкий уровень sVEGFR3 в крови у пациентов с низкодифференцированными и недифференцированными СМТ по сравнению с величиной этого показателя при высокодифференцированных опухолях, возможно, отражает специфику, связанную с полом и возрастом пациентов, участвующих в данном исследовании.

Дефицит VEGF-C в сочетании с избытком sVEGFR3 у пациентов с СМТ G1 обусловили выраженное, в 2,4 раза, снижение медианы отношения VEGF-C/sVEGFR3 по сравнению с этим показателем у здоровых лиц, тогда как накопление VEGF-C в крови на фоне стабильного уровня sVEGFR3 у пациентов с СМТ G3-G4 привело к двукратному увеличению медианы этого соотношения. В результате разница по данному показателю между пациентами с первичными СМТ G1 и G3-G4 составила почти 5,0 раз (табл. 1). Значительное увеличение уровня растворимого рецептора, несоразмерное редукции соответствующего фактора роста у пациентов с опухолями G1, приводящее к уменьшению величины коэффициента VEGF-C/sVEGFR3, могло быть связано с менее активным взаимодействием VEGF-C с растворимой формой и более активным взаимодействием с эффекторной формой VEGFR3 по сравнению с тем, что имело место при СМТ G3-G4.

Полученный результат указывает на явную связь содержания VEGF-C и отношения VEGF-C/sVEGFR3 в крови со степенью дифференцировки СМТ при отсутствии заметной связи «уровень VEGF-A в крови – G опухоли» у мужчин зрелого и пожилого возраста. Данное обстоятельство показывает высокую диагностическую значимость уровня VEGF-C и отношения VEGF-C/sVEGFR3 в сыворотке крови при первичных СМТ, что позволяет рекомендовать их в качестве самостоятельных прогностических факторов. Установлено, что VEGF-C и sVEGFR3 могут влиять на стволовые опухолевые клетки и участвовать в процессе инвазии опухолей [8].

Выяснение условий и закономерностей рецидивирования СМТ имеет большое значение для понимания этого процесса, тем более что есть сведения о значительной пролиферативной активности рецидивных СМТ, превышающей этот показатель у метастатических опухолей [9]. В связи с этим пристального внимания заслуживает факт

значительного снижения уровня VEGF-A, ключевого фактора семейства VEGF, в крови больных с рецидивами СМТ по сравнению с этим показателем в двух других исследованных группах. Так, было отмечено значительное уменьшение медианы уровня VEGF-A у больных с рецидивами СМТ не только по сравнению с этим показателем у пациентов группы 1 с первым эпизодом СМТ (в 6,0 раз), но также и по сравнению с медианой уровня VEGF-A у мужчин контрольной группы без опухолей (в 3,5 раза) (табл. 1). При этом максимальное значение уровня VEGF-A у больных с рецидивами было меньше, чем минимальное значение показателя у здоровых мужчин – в 1,1 раза и пациентов с первичными СМТ – в 2,3 раза. Уменьшался и диапазон значений VEGF-A – в 3,1 раза по сравнению со здоровыми лицами и в 20,0 раз по сравнению с первичными СМТ (табл. 1).

Одновременно происходила инверсия соотношений «уровень VEGF-C – G» и «VEGF-C/sVEGFR3 – G», показанных для первичных СМТ (табл. 1). Так, у пациентов группы 2 максимальное содержание VEGF-C в крови наблюдалось при СМТ G1, а минимальное – при СМТ G3-G4 (табл. 1), прямо противоположно отмеченному в группе 1. Кроме того, в отличие от больных с первичными СМТ, у которых в случае высокодифференцированных новообразований уровень sVEGFR3 почти в 2 раза превышал этот показатель при опухолях G3-G4, у пациентов с рецидивами СМТ, имевших разную степень дифференцировки опухолей, не было отмечено статистически значимых различий по содержанию sVEGFR3, которое было близким к значениям этого показателя в контрольной группе (табл. 1). В результате у больных группы 2 с опухолями G3-G4 отношение VEGF-C/sVEGFR3 было в 1,8 раза меньше, чем у пациентов с СМТ G1, и статистически значимо не отличалось от значений этого отношения у мужчин без опухолей (табл. 1), что прямо противоположно наблюдаемому отношению в группе 1.

Нельзя исключить, что снижение содержания VEGF-A в сыворотке крови могло быть временным, обусловленным фазным характером процессов формирования и роста рецидивных СМТ, например прохождением ими фазы массивного связывания VEGF-A с рецепторами в ткани опухолей. В то же время трудно представить такую высокую степень совпадения фазовых характеристик процесса рецидивирования СМТ у больных, поступавших на обследование и лечение в разные сроки и имевших опухоли, различавшиеся по степени дифференцировки.

Можно предположить, что резкое снижение уровня VEGF-A при рецидивах СМТ, а также изменение соотношений «уровень VEGF-C – G» и «VEGF-C/sVEGFR3 – G» были обусловлены изменением функциональной иерархии ростовых факторов, участвующих в формировании и развитии рецидивных опухолей (альтернативным сигналингом). На принципиальную возможность такой ситуации указывают сведения о различиях в свойствах

первичных и рецидивных опухолей, а также ограниченные возможности антиангиогенной терапии, мишенями которой в настоящее время являются преимущественно факторы семейства VEGF [10]. Нам не удалось найти работ, посвященных сравнению уровня эндотелиальных факторов роста в крови при наличии первичных и рецидивных опухолей. Вместе с тем на весьма вероятное существование отличий по этим показателям косвенно могут указывать данные о дискордантности первичных и рецидивных опухолей по целому ряду других признаков (пролиферативному и метастатическому потенциалу, чувствительности к химиотерапии, представленности гормональных рецепторов) [11], а также сведения о снижении опухолевой перфузии в рецидивах по сравнению с первичными новообразованиями в эксперименте и об утере ими некоторых рецепторов к эпидермальным факторам роста, присутствовавшим в первичных опухолях [12]. При этом были показаны различия в свойствах первичных и рецидивных СМТ, имеющих одну и ту же степень дифференцировки [13].

Заметная распространенность случаев недостаточной эффективности антиангиогенной терапии с использованием бевацизумаба и рамуцирумаба позволила в самое последнее время сделать предположение о существовании VEGF-независимого опухолевого ангиогенеза [14]. Возможно, резкое снижение уровня VEGF-A в крови пациентов с рецидивными СМТ было обусловлено переходом доминирующей роли в неоангиогенезе к другим факторам, в частности к макрофагам, способным в условиях депривации VEGF самостоятельно осуществлять ангиогенную функцию за счет продукции собственных цитокинов и контактных взаимодействий с эндотелиоцитами. Известно о корреляции развития некоторых карцином и их чувствительности к полихимиотерапии с уровнем ряда факторов, характерных для макрофагов [15]. В этом случае уровень VEGF-C, выделяемого уже макрофагами, может утрачивать свое диагностическое значение. Таким образом, изменение соотношения «уровень VEGF-C – G» в крови при рецидивах СМТ по сравнению с первичными опухолями могло быть связано со снижением функционального статуса и информативного значения факторов семейства VEGF.

Заключение. В ходе исследования было показано повышение уровня VEGF-A в сыворотке крови больных с первичными СМТ, были выявлены связи уровня VEGF-C и sVEGFR3 со степенью дифференцировки СМТ, отличающиеся у пациентов мужского пола зрелого и пожилого возраста с первичными и рецидивными опухолями. Заслуживает пристального внимания вопрос о причинах выраженного снижения уровня VEGF-A в крови у больных с рецидивами СМТ по сравнению с показателями не только у пациентов с первичными опухолями, но и у мужчин без онкологических заболеваний. Полученные результаты отражают сложную картину тканевых и системных перестроек, связанных с

развитием первичных и рецидивных СМТ конечностей, расширяют представления о генезе опухолей мезенхимального происхождения и позволяют определить направления дальнейших исследований.

Список литературы

1. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mişu C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Mişu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J. Morphol Embryol.* 2018. vol. 59. no. 2. P. 455-467.
2. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell.* 2019. vol. 176. no. 6. P. 1248-1264. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
3. Кит О.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А. Факторы роста семейства VEGF и FGF 21 в сыворотке крови в динамике развития рака яичников // *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22360> (дата обращения: 31.03.2022).
4. Saggiaro M., D'Angelo E., Bisogno G., Agostini M., Pozzobon M. Carcinoma and Sarcoma Microenvironment at a Glance: Where We Are. *Front Oncol.* 2020. no.10. P. 76. DOI: 10.3389/fonc.2020.00076.
5. Феденко А.А. Таргетная терапия в лечении сарком мягких тканей // *Практическая онкология.* 2013. Т. 14. № 2. С. 122-126.
6. Wu H., Zhang Q., Zhao Y., Xu F., Zhang J., He H., Wang X., Feng H. Association of sirtuin-1 and vascular endothelial growth factor expression with tumor progression and poor prognosis in liposarcoma. *J. Int Med Res.* 2020. vol. 48. no.6. P. 300060520926355. DOI: 1177/0300060520926355.
7. Geindreau M., Ghiringhelli F., Bruchard M. Vascular Endothelial Growth Factor, a Key Modulator of the Anti-Tumor Immune Response. *Int J Mol Sci.* 2021. vol. 22. no. 9. P. 4871. DOI: 10.3390/ijms22094871.
8. Cheng D., Liang B., Li Y. Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-C) as a Diagnostic and Prognostic Marker in Patients with Ovarian Cancer. *PLoS ONE.* 2013. vol. 8. no. 2. P. e55309. DOI: 10.1371/journal.pone.0055309.
9. Базанов К.В. Сопоставление кинетики роста рецидивов и метастазов злокачественных опухолей // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=18025> (дата обращения: 01.04.2022).

10. Song Y., Fu Y., Xie Q., Zhu B., Wang J., Zhang B. Antiangiogenic Agents in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors: A Promising Strategy for Cancer Treatment. *Front. Immunol.* 2020. vol. 11. P. 1956. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01956.
11. Nguyen T.H., Nguyen V.H., Nguyen T.L., Qiuyin C., Phung T.H., Evaluations of Biomarker Status Changes between Primary and Recurrent Tumor Tissue Samples in Breast Cancer Patients, *BioMed Research International.* 2019. P. 7. DOI: 10.1155/2019/7391237.
12. van den Bent M.J., Gao Y., Kerkhof M., Kros J.M., Gorlia T., van Zwieten K., Prince J., van Duinen S., Sillevius Smitt P.A, Taphoorn M., French P.J. Changes in the EGFR amplification and EGFRvIII expression between paired primary and recurrent glioblastomas. *Neuro-Oncology.* 2015. vol. 17. no. 7. DOI: 10.1093/neuonc/nov013.
13. Ващенко Л.Н., Дашкова И.Р., Непомнящая Е.М., Аушева Т.В., Кечеджиева Э.Э., Андрейко Е.А., Алиев Т.А., Ситковская А.О. Сравнительная ДНК-цитометрия первичных и рецидивных сарком мягких тканей // *Уральский медицинский журнал.* 2018. Т. 160. № 5. С. 97-101.
14. Eguchi R., Kawabe J., Wakabayashi I. VEGF-Independent Angiogenic Factors: Be-yond VEGF/VEGFR2 Signaling. *Journal of Vascular Research.* 2022. vol. 59. P. 78-89. DOI: 10.1159/000521584.
15. Франциянц Е.М., Саманева Н.Ю., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Тишина А.В. Содержание факторов роста и прогрессирования в крови больных местнораспространенным раком молочной железы в процессе неoadьювантной химиотерапии // *Южно-Российский онкологический журнал.* 2021. Т. 2. № 3. С. 6-12. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-3-1.