

DOI: 10.15690/ONCO.V3I2.1545

Л.П. Киселёв, Т.В. Савицкая, О.В. Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии
Минздрава РБ, Минск, Республика Беларусь

Факторы роста сосудистой сети в плазме и сыворотке крови у педиатрических пациентов с саркомами и незлокачественными заболеваниями опорно-двигательного аппарата

Актуальность. Опухолевый ангиогенез (неоангиогенез) представляет практический интерес в качестве биологического маркера характера и прогноза развития злокачественного новообразования, а также рассматривается в качестве мишени для назначения таргетной терапии. В настоящий момент отсутствует достаточная исследовательская база по оценке роли факторов ангиогенеза у пациентов детского возраста с новообразованиями костей и саркомами мягких тканей. **Цель.** Сравнительный анализ уровня циркулирующих факторов ангиогенеза у детей с наличием и отсутствием онкопатологии. **Материалы и методы.** Исследовались уровни концентрации маркеров ангиогенеза: VEGF-A165 (VEGF, фактор роста эндотелия сосудов), VEGFC, растворимых форм рецепторов sVEGFR1 и sVEGFR2. Образцы плазмы и сыворотки крови были получены у 88 индивидуумов (в том числе у 32 пациентов со злокачественными заболеваниями). **Результаты.** Уровни факторов VEGF-A165, VEGFC, а также рецептора sVEGFR2 в плазме и сыворотке крови не имели статистически значимых различий у пациентов с онкозаболеванием и групп контроля. Установлено некоторое увеличение уровня VEGF-A165 как в плазме, так и в сыворотке крови в группе пациентов с наличием новообразования (злокачественного или незлокачественного) по сравнению с группой здоровых доноров. Также отмечена большая концентрация VEGF-A165 в группе с локализованным онкологическим процессом по сравнению с метастатическими формами заболевания (разница статистически не значима). Констатирован более высокий уровень sVEGFR1 в плазме крови пациентов с онкопатологией, имеющих метастазы на момент постановки диагноза, по сравнению с когортой больных с неметастатическими формами ($p < 0,05$). **Обсуждение.** Уровни исследованного спектра факторов ангиогенеза (VEGF-A165, VEGFC, sVEGFR2) в плазме и сыворотке крови не могут служить маркерами наличия онкопатологии и не отображают степень распространенности онкологического процесса. Вероятно, физиологические процессы растущего детского организма маскируют количественные изменения факторов, обусловленных неоангиогенезом. Растворимая форма рецептора sVEGFR1 может представлять интерес для дальнейшего изучения с целью прогнозирования вероятности раннего метастазирования опухоли. **Заключение.** Спектр изученных маркеров ангиогенеза в плазме и сыворотке крови не позволяет четко дифференцировать доброкачественный и злокачественный процесс в организме ребенка. Возможно, более широкий диапазон маркеров, изученный в опухолевой ткани, окажется более информативным. **Ключевые слова:** неоангиогенез, саркомы костей и мягких тканей у детей, диагностика и лечение. (Для цитирования: Киселёв Л.П., Савицкая Т.В., Алейникова О.В. Факторы роста сосудистой сети в плазме и сыворотке крови у педиатрических пациентов с саркомами и незлокачественными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. *Онкопедиатрия*. 2016;3(2):113–119. doi: 10.15690/onco.v3i2.1545)

113

ВВЕДЕНИЕ

Неоангиогенез (опухолевый ангиогенез — формирование злокачественной опухоли собственной сосудистой сети для ускорения местного развития и отдаленного метастазирования) рассматривается как важная и неотъемлемая составляющая канцерогенеза в целом [1–3]. Выявление надежных маркеров, характеризующих этот процесс, является сложной и пока не решенной про-

блемой, что обусловлено многочисленностью вовлеченных факторов, а также отсутствием четких представлений в отношении выбора оптимального биологического материала для проведения анализа. Фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) и его изоформы, а также ряд связанных с ним рецепторов относят к фундаментальным медиаторам как патологического, так и физиологического ангиогенеза.

Представители этого семейства VEGFA и VEGFC являются важнейшим компонентом, влияющим на рост и формирование кровяных и лимфатических сосудов. Связывание VEGFA с рецепторами sVEGFR1 и sVEGFR2, презентированных на клетках сосудистого эндотелия, приводит к выраженной активации последних. На основании этих данных можно предположить, что уровень растворимых факторов ангиогенеза способен отражать наличие и потенциал злокачественности новообразования [4, 5]. Однако, на сегодняшний день не существует относительно единого мнения по поводу определения спектра маркеров ангиогенеза как для большинства неоплазм в целом, так и при злокачественных поражениях костей и мягких тканей у детей в частности [6–8]. Так же неопределенным остается вопрос выбора оптимальной среды для поиска компонентов процесса ангиогенеза — ткань опухоли или биологические жидкости (как правило, плазма или сыворотка крови) организма [9–11]?

Количественное определение циркулирующих в крови маркеров ангиогенеза может являться способом ранней диагностики онкозаболевания, определения степени распространенности процесса, а также констатацией факта наличия мишеней для таргетной антиангиогенной терапии.

Целью исследования стал анализ данных уровня циркулирующих факторов ангиогенеза у детей с наличием и отсутствием костных и мягкотканых сарком.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

До выполнения диагностической операции (биопсии /удаления подозрительного на опухоль образования) у 88 индивидуумов были получены 176 образцов крови (88 — плазмы и 88 — сыворотки):

- 32 пациента детского возраста со злокачественным заболеванием (остеогенная саркома,

L. Kiselev, T. Savitskaia, O. Aleinikova

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

Plasma and Serum Angiogenesis-Related Markers in Pediatric Patients with Sarcomas and Non-Malignant Musculoskeletal Diseases

Introduction. Tumor angiogenesis is interesting as a prognostic biomarker of malignant tumors and the target for vascular therapy. At the moment, there is not sufficient research base for assessing the role of angiogenesis factors in pediatric patients with bone and soft tissue neoplasms. **Aim.** To conduct a comparative analysis of the circulating angiogenic factor levels in children with and without sarcomas of bone and soft tissue and without oncologic pathology. **Patients and Methods.** We investigated the circulating angiogenic factors: VEGF-A165 (VEGF, vascular endothelial growth factor), VEGFC, soluble forms of VEGFR1, and VEGFR2 receptors. Plasma and serum samples were obtained from 88 individuals (32 cases of confirmed malignant lesions). **Results.** Levels of VEGF-A165, VEGFC, and sVEGFR2 receptor in plasma and serum had no statistically significant differences in compared groups. A definite increase in VEGF-A165 level was determined in a group of patients with tumors (malignant or non-malignant). A large concentration of VEGF-A165 was observed in the group with a localized cancer process versus the group with metastatic disease (data is not statistically significant). The higher level of plasma sVEGFR1 was detected in patients with metastases at diagnosis compared with localized disease cohort ($p < 0.05$). **Discussion.** Levels of the angiogenesis factors (VEGFA, VEGF-A165, VEGFC, sVEGFR2) in plasma and serum do not serve as markers of cancer pathology and do not reflect the dissemination of cancer process. Probably the physiological development of a child disassembles quantitative changes in factors caused by tumor angiogenesis. A soluble form of the VEGFR1 receptor should be studied to assess the possibility of early prediction of tumor metastasis. **Conclusions.** The studied markers of angiogenesis in plasma and serum do not clearly differentiate between the benign and malignant process in the body of a child. Perhaps, a wider range of markers studied in the tumor tissue will be more informative.

Key words: angiogenesis, pediatric patients with bone and soft tissue sarcomas, plasma and serum.

(For citation: Kiselev L., Savitskaia T., Aleinikova O. Plasma and Serum Angiogenesis-Related Markers in Pediatric Patients with Sarcomas and Non-Malignant Musculoskeletal Diseases. *Onkopediatria*. 2016;3(2):113–119. Doi: 10.15690/onco.v3i2.1545)

саркома Юинга, рабдомиосаркома, синовиальная саркома, семинома);

- 20 пациентов с некачественным поражением тканей (у 5 — доброкачественные образования кости: остеоид-остеома, остеобластокластома, остеобластома, хондрома; у 3 — фиброзная дисплазия кости, у 1 — аневризальная киста, у 3 — посттравматические изменения, у 5 — остеомиелит, у 1 — гранулематозное воспаление, у 1 — фиброматоз мягких тканей, у 1 — оссифицирующий миозит бедра);
- 23 случая — практически здоровые дети, у которых онкопатология исключена на этапе клинико-лабораторной диагностики;
- 13 случаев — практически здоровые взрослые в возрасте 25–47 лет, из них 6 мужчин (46,2%) и 7 (53,8%) женщин, которые проходили ежегодное поликлиническое обследование в условиях ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (РНПЦ ДОГИ).

Половозрастной состав пациентов и степень распространения опухолевого процесса представлены в табл. 1.

Методы регистрации исходов

Верификация диагноза злокачественного заболевания осуществлялась с помощью гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологических (определение специфических онкогенов в материале опухоли и костном мозге для саркома Юинга и альвеолярной рабдомиосаркомы) методов в клинических лабораториях РНПЦ ДОГИ.

Исследуемым материалом послужила плазма и сыворотка периферической крови индивидуумов. Для исследования использовалась плазма, полученная в результате забора 4 мл крови

в коммерческую пробирку (Becton Dickinson, США), которая содержала антикоагулянт EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid, этилендиаминтетрауксусная кислота). Образцы крови центрифугировали при 4000 об./мин в течение 20 мин, полученную при этом плазму использовали для исследования. При получении сыворотки кровь в том же объеме (4 мл) собирали в сухую чистую пробирку и после ретракции сгустка образцы центрифугировали в течение 15 мин при 1500 об./мин.

Хранение образцов плазмы и сыворотки осуществлялось при температуре 70°C. Уровень концентрации маркера ангиогенеза VEGFA165 (растворимая форма фактора роста эндотелия сосудов VEGFA) был определен как в плазме, так и в сыворотке крови. Помимо VEGFA165 в плазме крови определялись уровни VEGFC и растворимых форм рецепторов sVEGFR1 и sVEGFR2. Использовались следующие коммерческие наборы иммуноферментного анализа (ИФА): Human Quantikine VEGFA ELISA Kit, Human sVEGFR1/Flt-1 Quantikine ELISA Kit, Human sVEGFR2/KDR Quantikine ELISA Kit, Human VEGF-C Quantikine single plate Kit (R&D Systems, США). Количественное определение уровней циркулирующих факторов осуществлялось посредством метода построения стандартной калибровочной кривой. Концентрации рассчитывали в пг/мл согласно прилагаемой инструкции.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программы STATISTICA 6.0 с определением Me [25; 75]. Проверка гипотез о равенстве двух средних проводилась с помощью U-критерия Манна–Уитни или F-критерия Фишера для количественных признаков. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Таблица 1. Характеристики пациентов детского возраста

Показатель	Злокачественные новообразования					Незлокачественные новообразования n=20 (%)	Дети без онкопатологии n=23 (%)
	Всего n=32 (%)	СЮ n=13 (%)	ОС n=11 (%)	РМС n=6 (%)	Другие n=2 (%)		
Мальчики n=45 (60,0%)	18 (56,3)	7 (53,9)	6 (54,5)	3 (50,0)	1 (50,0)	12 (60,0)	14 (60,9)
Девочки n=32 (60,0%)	14 (43,7)	6 (46,1)	5 (45,5)	3 (50,0)	1 (50,0)	8 (40,0)	9 (39,1)
Средний возраст, лет	12,6	12,5	12,1	14	13	12,5	11,2
Медиана, лет	13	12	13	15	13	14	12
II стадия	17 (58,6)	7 (63,6)	7 (63,6)	1 (16,7)	2	-	-
III стадия	2 (6,9)	-	-	2 (33,3)	-	-	-
IV стадия	10 (34,5)	4 (36,4)	4 (36,4)	2 (33,3)	-	-	-

Примечание. СЮ — саркома Юинга, ОС — остеогенная саркома, РМС — рабдомиосаркома.

Таблица 2. Уровни исследуемых факторов в плазме и сыворотке крови

Фактор	Злокачественные новообразования, Ме, мин.-макс.	Незлокачественные новообразования, Ме, мин.-макс.	Дети без онкопатологии, Ме, мин.-макс.	Здоровые взрослые, Ме, мин.-макс.
VEGFA165 в плазме крови, пг/мл	34,7 [40,1] 23,3–108,7	31,8 [37,4] 24,0–120,2	31,7 [32,7] 20,8–52,5	30,9 [30,2] 27,4–32,2
VEGFA165 в сыворотке крови, пг/мл	312,5 [435,9] 31,2–1464,0	369,7 [638,3] 32,2–3146,0	320,5 [303,7] 61,3–502,0	219,3 [241,2] 100,0–564,9
VEGFC, пг/мл	1666,0 [1762,0] 922,0–3961,0	1458,5 [1523,7] 1367,0–1789,0	1635,5 [1866,7] 922,0–4656,0	Не определялся
sVEGFR1, пг/мл	186,0 [210,6] 129,0–508,0	171,0 [350,4] 150,0–2694,0	175,0 [445,1] 150,0–2315,0	Не определялся
sVEGFR2, пг/мл	1761,0 [1757,6] 563,0–2409,0	1894,0 [1957,7] 1330,0–3159,0	1748,0 [1772,8] 525,0–2540,0	Не определялся

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровни факторов ангиогенеза у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2. Статистически значимые различия в экспрессии форм VEGF и его рецепторов в изучаемых группах пациентов отсутствовали. В сыворотке крови концентрация VEGFA165 была более высокой по сравнению с плазмой: Ме в группе пациентов со злокачественными новообразованиями при исследовании в плазме была 34,7 пг/мл, в то время как в сыворотке — 312 пг/мл.

Имел место широкий разброс в группах с наличием образования (злокачественного или незлокачественного) по сравнению с детьми без онкопатологии и взрослыми (рис. 1, 2).

Наряду с тенденцией к увеличению Ме в группе онкологических пациентов схожая динамика выявлена в когорте с незлокачественными процессами, куда были включены пациенты с изменениями костей и мягких тканей воспалительного характера. При этом уровень VEGFA165

в плазме практически здоровых взрослых находился в сравнительно узком диапазоне — от 27,4 до 32,2 пг/мл при Ме 30,9. У практически здоровых детей наблюдался несколько больший разброс показателей концентрации — от 20,8 до 52,5 пг/мл при Ме 31,7.

Сравнительная характеристика уровня факторов ангиогенеза в зависимости от степени распространенности онкологического заболевания представлена в табл. 3.

Обращает на себя внимание более высокий уровень VEGFA у пациентов с IV стадией по сравнению с таковым при местной локализации процесса, однако данные не статистически значимы как для плазмы ($p=0,189$), так и для сыворотки ($p=0,299$). В группе пациентов с метастатическими формами заболевания, в отличие от локализованных форм, констатировано увеличение концентрации растворимого рецептора sVEGFR1. Данные статистически значимы ($p=0,022$).

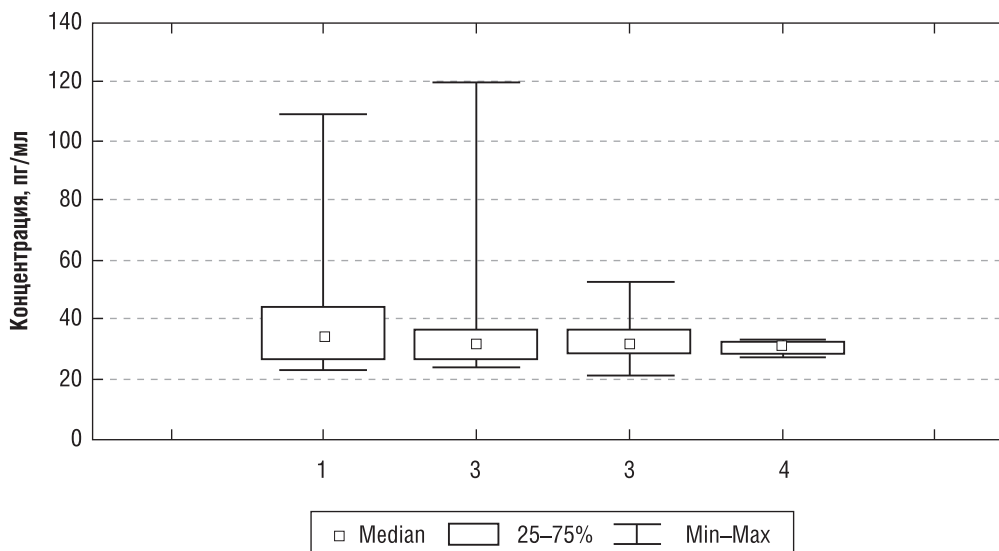


Рис. 1. Уровни VEGFA165 в плазме крови

1 — у пациентов со злокачественными новообразованиями; 2 — у пациентов с незлокачественными новообразованиями; 3 — у детей без онкопатологии; 4 — у практически здоровых взрослых.

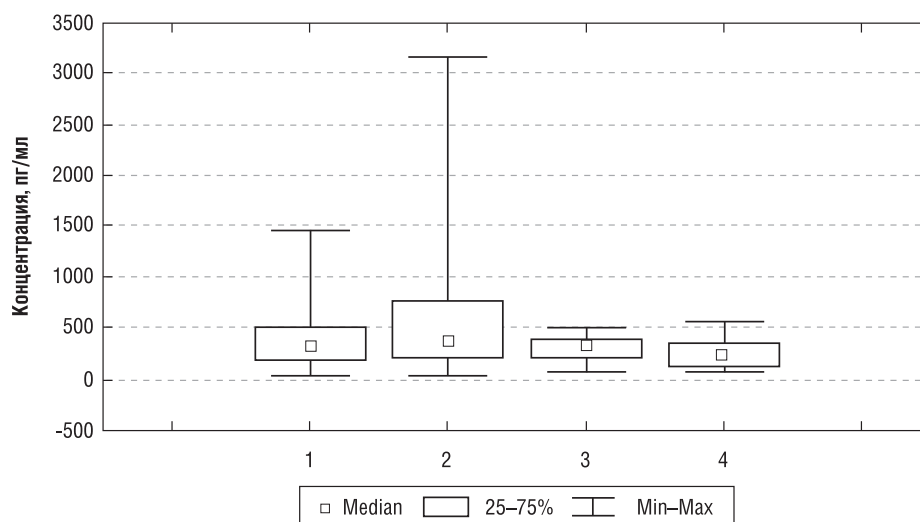


Рис. 2. Уровни VEGFA165 в сыворотке крови
 1 — у пациентов со злокачественными новообразованиями; 2 — у пациентов с незлокачественными новообразованиями;
 3 — у детей без онкопатологии; 4 — у практически здоровых взрослых.

Таблица 3. Уровни факторов ангиогенеза у пациентов с локализованными и метастатическими формами сарком

Фактор ангиогенеза	Локализованные формы, Ме, мин.-макс.	Метастатические формы, Ме, мин.-макс.
VEGFA165 в плазме крови, пг/мл	34,3 [34,0], 23,3–52,5	44,6 [52,2], 26,0–108,7
VEGFA165 в сыворотке крови, пг/мл	276,2 [351,7], 60,6–1020,0	482,4 [595,9], 31,2–1464,0
VEGFC, пг/мл	1682,5 [1825,9], 1215,0–3961,0	1606,0 [1677,2], 922,0–3088,0
sVEGFR1, пг/мл	180,5* [178,9], 152,0–202,0	210,0* [252,9], 129,0–508,0
sVEGFR2, пг/мл	1773,5 [1722,3], 563,0–2212,0	1712,0 [1804,8], 1096,0–2409,0

Примечание. * — $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос о виде материала, в котором максимально адекватно могут быть отображены различия в показателях ангиогенеза, остается дискуссионным на сегодняшний день [12, 13]. Изначально более предпочтительной для такого рода исследований рассматривалась плазма крови, так как в ней наиболее полно отражено количество специфического белка, воздействующего на эндотелиальные клетки и стимулирующего процессы ангиогенеза. Но в ряде публикаций было показано, что факторы тромбоцитарного происхождения тесно связаны с биологией опухоли и канцерогенезом [11, 12]. В норме тромбоциты могут экспрессировать собственные проангиогенные белки (в частности, VEGFA), а также захватывать активаторы и/или ингибиторы ангиогенеза, продуцируемые опухолью. При этом взаимосвязь растворимого VEGFA с прогностическими характеристиками опухоли была отмечена именно в исследованиях сыворотки крови [4, 10]. Однако этот вопрос остается открытым, и в настоящем исследовании были использованы как плазма, так и сыворотка для определения уровня циркулирующего VEGFA, представленного в крови доминирующим растворимым

сплайс-вариантом VEGFA165. Как и ожидалось, в сыворотке крови концентрация VEGFA165 была на порядок выше по сравнению с плазмой (34,7 против 312 пг/мл), однако статистически значимые различия при оценке как форм VEGF, так и его рецепторов в изучаемых группах пациентов отсутствовали. Отмечена тенденция к увеличению значений концентрации VEGFA165, превышающих медиану как в группе пациентов со злокачественными новообразованиями, так и с незлокачественной природой заболевания, куда также были включены пациенты с воспалительными заболеваниями костей и мягких тканей, патогенез которых связан с процессами репарации и активацией физиологического ангиогенеза. При этом уровень VEGFA165 в плазме практически здоровых взрослых находился в сравнительно узком диапазоне — от 27,4 до 32,2 пг/мл при Ме 30,9 — и, вероятно, отражал физиологическое значение циркулирующих факторов ангиогенеза сформировавшегося взрослого организма. У практически здоровых детей наблюдался больший разброс показателей концентрации (Ме 31,7; мин. — 20,8, макс. — 52,5), на что, вероятно, оказывали влияние процессы активного роста и физиологической лабильности.

Суммируя данные, мы не отметили значимой взаимосвязи между наличием в организме злокачественного новообразования и изменением концентрации VEGFA165 в плазме и сыворотке крови, так же как между уровнем VEGFC и растворимых рецепторов sVEGFR1 и sVEGFR2 в плазме. Настоящим результатом мы поддерживаем авторов, предположивших, что вследствие относительно небольших размеров новообразования по сравнению с организмом пациента уровень секреции опухолью факторов ангиогенеза представляется несущественным и слабоуловимым на фоне физиологического образования сосудистой сети [13].

Анализ уровней факторов ангиогенеза, представленных в табл. 3, имел целью установить возможную взаимосвязь экспрессии факторов ангиогенеза с распространенностью опухолевого процесса. Уровень VEGFA165 был практически в полтора раза выше метастатических форм по сравнению с группой локальных заболеваний, однако данные оказались недостоверными при изучении в обеих средах — плазме и сыворотке ($p=0,189$ и $p=0,299$, соответственно). Единственным фактором ангиогенеза из исследованного спектра, концентрация которого в плазме крови значимо отличалась при местном онкологическом процессе и распространенной форме болезни, был sVEGFR1 ($p=0,022$). По литературным данным, роль данного маркера представляется двойственным образом. С одной стороны, известно, что он секретируется эндотелиальными клетками, а его растворимый внеклеточный домен с высокой аффинностью связывает циркулирующий VEGFA и препятствует таким образом взаимодействию последнего с рецепторами на клетках-мишенях, т.е. ингибирует процесс ангиогенеза [14]. В то же время показа-

но, что VEGFR1 может экспрессироваться на моноцитах, и уровень его растворимой формы в крови прямо коррелирует со стадией злокачественного заболевания [15, 16]. В настоящем исследовании представлено свидетельство проангиогенной роли растворимой формы VEGFR1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наши данные не показали возможность использования уровня в плазме и сыворотке крови таких факторов ангиогенеза, как VEGFA165, VEGFC, sVEGFR1 и sVEGFR2, в качестве теста для констатации наличия в организме злокачественного опухолевого процесса. VEGFA165, VEGFC и sVEGFR2 не отображают также и степень распространенности опухолевого процесса, в связи с чем не могут быть рассмотрены в качестве критерия назначения таргетной противоангиогенной терапии. Физиологический рост сосудов, вероятно, в значительной степени маскирует проопухольевый ангиогенез у пациентов детского возраста с онкопатологией костей и мягких тканей. Использование ткани опухоли в качестве субстрата может быть более целесообразно для поиска прогностических маркеров ангиогенеза. Растворимая форма рецептора sVEGFR1 может представлять интерес в качестве компонента для оценки вероятности раннего метастазирования опухоли.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисевич Н.В., Юцкевич Р.И., Савицкая Т.В., Алейникова О.В. Молекулярно-биологические и цитогенетические особенности первых рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей. *Здравоохранение: научно-практический ежемесячный журнал*. 2005;2:11–13.
2. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия*. 2014;1:7–12.
3. Balasubramanian L, Evens A. Targeting angiogenesis for the treatment of sarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2006;18:354–359.
4. Poon R, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:1207–1225.
5. West CC, Brown NJ, Mangham DC, Grimer RJ, Reed MW. Microvessel density does not predict outcome in high grade soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:1198–1205.
6. Pakos EE, Goussia AC, Tsekeris PG, Papachristou DJ, Stefanou D, Agnantis NJ. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR/Flk-1, in soft tissue sarcomas. *Anticancer Res*. 2005;25:3591–3596.
7. Chen WT, Huang CJ, Wu MT, Yang SF, Su YC, Chai CY. Hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with risk of aggressive behavior and tumor angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35:207–213.
8. Blandford MC, Barr FG, Lynch JC, Randall RL, Qualman SJ, Keller C. Rhabdomyosarcomas utilize developmental, myogenic growth factors for disease advantage: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:329–338.
9. Hayes AJ, Mostyn-Jones A, Koban MU, A'Hern R, Burton P, Thomas JM. Serum vascular endothelial growth factor as a tumourmarker in soft tissue sarcoma. *Br J Surg*. 2004;91:242–247.

10. Yoon SS, Segal NH, Olshen AB, Brennan MF, Singer S. Circulating angiogenic factor levels correlate with extent of disease and risk of recurrence in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Oncol.* 2004;15:1261–1266.
11. Salven D, Orpana A, Joensuu H. Leukocytes and platelets of patients with cancer contain high levels of vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res.* 1999;5:487–491.
12. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 2008;358:2039–2049.
13. Stefanini M, Wu F, Mac Gabhann F, Popell A. A compartment model of VEGF distribution in blood, healthy and diseased tissues. *BMC Syst. Biol.* 2008;7:25.
14. Bicknell R, Harris A. Novel angiogenic signaling pathways and vascular targets. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;15:219–238.
15. Lamszus K, Ulbricht U, Matschke J, Brockmann MA, Fillbrandt R, Westphal M. Levels of soluble vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 1 in astrocytic tumors and its relation to malignancy, vascularity, and VEGF-A. *Clin Cancer Res.* 2003;9:1399–1405.
16. Yoon SS, Segal NH, Park PJ, Detwiller KY, Fernando NT, Ryeom SW, et al. Angiogenic profile of soft tissue sarcomas based on analysis of circulating factors and microarray gene expression. *J Surg Res.* 2006;135:282–290.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Киселёв Леонид Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий онкогематологическим отделением № 3 Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) Минздрава РБ

Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43,
тел.: +375 (17) 265-40-84, **e-mail:** leonslight@mail.ru

Савицкая Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии РНПЦ ДОГИ

Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43,
e-mail: t.savitskaia@mail.ru

Алейникова Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, директор РНПЦ ДОГИ

Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43,
e-mail: aleinikova2004@mail.ru