

Полиморфизм гена *VEGF-A* у детей с варикоцеле

И.Б.Осипов¹, А.В.Ремезов², Д.А.Лебедев¹, А.В.Иванов²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Клиника высоких технологий им. Н.И.Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Частота варикоцеле у подростков составляет ~15%. Одними из факторов, приводящих к патологии, могут быть минорные аллели генов семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Цель. Изучить распределение генов *VEGF* у пациентов с варикоцеле и здоровых пациентов.

Пациенты и методы. В исследование были включены 34 пациента с диагнозом варикоцеле и 20 здоровых пациентов. По основным параметрам группы не различались (M-U Test $p = 0,083$). Выполнено генотипирование с использованием наборов для определения полиморфизмов *VEGF-A* SNP -634G>C (rs2010963), 936C>T (rs3025039), 2578C>A (rs699947), 12143C>A (rs2146323) (ЗАО «Синтол»).

Результаты. При анализе полиморфизмов 936C>T (rs3025039), 2578C>A (rs699947), 12143C>A (rs2146323) гена *VEGF-A* значимых различий в основной и контрольных группах не найдено. При оценке полиморфизма G634C гена *VEGF* выявлено, что вариант генотипа GG, соответствующий норме, встречается реже в группе 1: 29,4% vs 60% (ОШ = 0,278, 95% ДИ 0,087–0,886, $p = 0,027$). Вариант CC (патология) также чаще встречается в группе 1 по сравнению с группой 2: 17,6% vs 0%, $p = 0,046$. В группе 2 не было выявлено ни одного случая патологического генотипа CC. Оценка распределения частот аллелей G и C показала, что аллель C обнаруживалась чаще в группе 1: 44,1% vs 20% (ОШ = 3,158, 95% ДИ 1,270–7,851, $p = 0,011$).

Заключение. Установлена ассоциация аллеля C и генотипа CC полиморфизма -634G>C гена *VEGF-A* с повышенным риском варикоцеле, а генотипа GG (ОШ = 0,28) – с пониженным риском.

Ключевые слова: варикоцеле, *VEGF-A*, полиморфизм SNP -634G>C

Для цитирования: Осипов И.Б., Ремезов А.В., Лебедев Д.А., Иванов А.В. Полиморфизм гена *VEGF-A* у детей с варикоцеле. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(6): 85–90. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-6-85-90

VEGF-A gene polymorphism in children with varicocele

I.B.Osipov¹, A.V.Remezov², D.A.Lebedev¹, A.V.Ivanov²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

²N.I.Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

The incidence of varicocele in adolescents is ~15%. Minor alleles of the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene family may be one of the factors leading to the pathology.

Objective. To study the distribution of *VEGF* genes in patients with varicocele and healthy individuals.

Patients and methods. Thirty-four patients diagnosed with varicocele and 20 healthy individuals were included in the study. The groups did not differ in the main parameters (M-U Test $p = 0,083$). Genotyping was performed using kits for determination of *VEGF-A* SNP polymorphisms -634G>C (rs2010963), 936C>T (rs3025039), 2578C>A (rs699947), 12143C>A (rs2146323) (CJSC 'Syntol').

Results. When analysing polymorphisms 936C>T (rs3025039), 2578C>A (rs699947), 12143C>A (rs2146323) of *VEGF-A* gene no significant differences were found in the main and control groups. When evaluating the G634C polymorphism of the *VEGF* gene, it was found that the variant of the GG genotype corresponding to the norm was less frequent in group 1: 29.4% vs 60% (OR = 0.278, 95% CI 0.087 – 0.886, $p = 0.027$). The CC (pathology) variant was also more frequent in group 1 compared to group 2: 17.6% vs 0%, $p = 0.046$. No cases of pathological CC genotype were detected in group 2. Evaluation of the frequency distribution of the G and C alleles showed that the C allele was detected more frequently in group 1: 44.1% vs 20% (OR = 3.158, 95% CI 1.270 -7.851, $p = 0.011$).

Conclusion. The association of allele C and genotype CC of polymorphism -634G>C of *VEGF-A* gene with increased risk of varicocele, and genotype GG (OR = 0.28) – with decreased risk was found.

Key words: varicocele, *VEGF-A*, SNP polymorphism -634G>C

For citation: Osipov I.B., Remezov A.V., Lebedev D.A., Ivanov A.V. *VEGF-A* gene polymorphism in children with varicocele. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2024; 19(6): 85–90. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2024-6-85-90

Для корреспонденции:

Лебедев Дмитрий Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, детский уролог-андролог высшей квалификационной категории

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
ORCID: 0000-0003-4078-5116

Статья поступила 23.05.2023, принята к печати 25.12.2024

© Издательство «Династия», 2024

Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

For correspondence:

Dmitry A. Lebedev, MD, PhD, Associate Professor of Urology Department of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, pediatric urologist-andrologist of the highest qualification category

Address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation
ORCID: 0000-0003-4078-5116

The article was received 23.05.2023, accepted for publication 25.12.2024

В рамках общей тенденции демографической политики Российской Федерации особое внимание уделяется заболеваниям репродуктивной системы подростков. В связи с этим в план всеобщей диспансеризации были включены обязательные осмотры детского уролога-андролога (для мальчиков) или гинеколога (для девочек). Частота выявленной при этих осмотрах патологии, а также новые взгляды на этиопатогенез варикоцеле и его связь с нарушением фертильности у мужчин подтверждают актуальность данной проблемы. Имеются данные, свидетельствующие об изменениях в гормональном статусе у подростков с варикоцеле, что реализуется в снижении уровня фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и тестостерона, при этом наиболее значимые изменения гормональных показателей отмечены при варикоцеле 3 степени. Своевременно выполненное хирургическое лечение может способствовать улучшению гормонального фона в пубертатном периоде [1]. В то же время многообразие анатомических вариантов варикоцеле, отсутствие общепринятой теории патогенеза бесплодия, а также единой хирургической тактики, возможность рецидивов и осложнений после хирургического вмешательства заставляют дифференцированно подходить к лечению данного заболевания у подростков. От врача амбулаторного звена – детского хирурга или уролога-андролога – зависит своевременность выявления, индивидуальный подход к наблюдению и, в некоторой степени, выбор метода хирургического лечения и наблюдение после оперативного лечения. Варикоцеле считается самой частой патологией репродуктивной системы у подростков. По данным большинства исследований, частота варикоцеле среди мужчин составляет ~15% (колебания от 2 до 30%) [2, 3]. У детей младше 10 лет варикоцеле встречается крайне редко. В нашей практике встречалось не более двух десятков наблюдений типичного идиопатического варикоцеле у детей от 6 до 10 лет. При обнаружении варикозного расширения вен мошонки у мальчиков ранее 10 лет необходимо исключить вторичную природу варикоцеле (опухоли забрюшинного пространства, ретроперитонеальный фиброз, последствия травм и т.п.). При осмотрах в подавляющем большинстве случаев (80–92%) констатируются варикозные изменения со стороны левого семенного канатика [4]. Реже отмечают изменения с двух сторон (до 10%), еще реже – изолированное правостороннее варикоцеле (не более 1–2%) [5].

Четкой теории, объединяющей патофизиологические механизмы возникновения варикоцеле, к настоящему моменту не разработано. Среди факторов, приводящих к развитию заболевания, рассматриваются как средовые воздействия, так и наследственные предрасположенности. Одними из таких наследственных факторов представляются минорные аллели генов семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Показано, что среди достаточно многочисленных представителей данной группы наибольшее значение для человека имеет белок VEGF-A. Его функции многочисленны и включают регуляцию ангиогенеза, пролиферации и миграции клеток эндотелия, создания просвета кровеносных сосудов, хемотаксиса макрофагов и гранулоцитов, процессов вазодилатации, а также активно-

сти ряда ферментов, включая интегрины и метанмонооксигеназы [6, 7]. Действие белка VEGF-A осуществляется через связь с поверхностными рецепторами с тирозинкиназной активностью.

Согласно концепции антогонистической плейотропии, предложенной Джорджем Уильямсоном, одни и те же гены на разных этапах онтогенеза могут «включать» качественно «полезные» и «вредные» функции [8]. Мутация нуклеотидной последовательности VEGF-A может привести к снижению или, наоборот, увеличению экспрессии гена и увеличению или снижению уровня белка VEGF-A [9].

Медицинское значение изменений уровня белка VEGF-A охватывает обширные группы таких мультифакторных заболеваний, как онкология, где VEGF-A играет ключевую роль в метастазировании [10], аутоиммунные заболевания, нарушения женской репродуктивной системы, метаболический синдром в его наиболее серьезных проявлениях [11–13].

Цель – изучить особенности распределения генов фактора роста сосудов у пациентов с варикоцеле и здоровых пациентов.

Пациенты и методы

Дизайн исследования

Открытое одномоментное проспективное скрининговое нерандомизированное контролируемое одноцентровое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 1 до 17 лет, установленный диагноз варикоцеле 3-й степени, подтвержденный ультразвуковым исследованием органов мошонки.

Критерии исключения: сопутствующие системные поражения венозного аппарата.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе отделения детской урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Все пациенты проживали на момент исследования в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2020 по 2022 г., без смещения запланированных временных интервалов.

Описание медицинского вмешательства

Детям из группы 1 и 2 проведен забор венозной крови с последующим генотипированием. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием амплификатора LightCycler 480 Instrument II (Roche, Швейцария) и наборов для определения полиморфизмов VEGF-A SNP -634G>C (rs2010963), 936C>T (rs3025039), 2578C>A (rs699947), 12143C>A (rs2146323) (производитель – ЗАО «Синтол»). Из лейкоцитов венозной крови были выделены образцы геномной ДНК с использованием коммерческих наборов «ДНК-Экстран-1» по рекомендованной производителем методике.

Основной исход исследования

Был оценен полиморфизм G634C гена VEGF в группах 1 и 2.

Анализ в группах

В итоге в исследование были включены 54 пациента.

Были сформированы 2 группы мальчиков, основная (группа 1, $n = 34$): дети с варикоцеле 3-й степени и отсутствием системных поражений венозного аппарата.

Контрольная группа (группа 2, $n = 20$): здоровые мальчики с исключенным диагнозом варикоцеле и отсутствием патологоанатомических изменений венозного аппарата.

Методы регистрации исходов

Определено распределение частот генотипов и аллелей в полиморфизме C936T гена VEGF в основной и контрольной группе; распределение частот генотипов и аллелей в полиморфизме C2578A гена VEGF в основной и контрольной группе; распределение частот генотипов и аллелей в полиморфизме C12143A гена VEGF в основной и контрольной группе.

Статистический анализ

Принципы расчета размеры выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.10.0. Для описания измеряемых показателей с негауссовским распределением рассчитывали медиану (Me), 1-й и 3-й квартили [Q1; Q3].

Проверку гипотез для качественных признаков проводилась при помощи точного критерия Фишера–Фримана–

Холтона. Для оценки количественных значений при сравнении независимых групп (случай–контроль), при негауссовском распределении применяли критерий Манна–Уитни. Проверку гипотезы о разности частот осуществляли с помощью критерия χ^2 , кроме случаев, когда хотя бы одна из ожидаемых частот < 10 . При проверке гипотез достаточным условием отклонения нулевой гипотезы являлось p -value, меньшее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Объекты исследования

Между группами пациентов не было различий в возрасте: $Me = 15,22$ [14,63; 16,00] года в группе 1 и $Me = 16,35$ [14,65; 17,30] года в группе 2 (M-U Test $U = 243,0$, $p = 0,083$), не выявлено различий в группах по росту (M-U Test $U = 243,0$, $p = 0,083$): $Me = 174,00$ [170,00; 180,00] см в группе 1 и $Me = 169,50$ [157,50; 177,00] см в группе 2, и весу (M-U Test $U = 318,0$, $p = 0,699$): $Me = 60,50$ [51,00; 63,00] кг в группе 1 и $Me = 61,00$ [52,00; 68,50] см в группе 2. Таким образом, по возрастным и основным антропометрическим параметрам группа 1 и группа 2 не различались.

Основные результаты исследования

При анализе полиморфизмов 936C>T (rs3025039), 2578C>A (rs699947), 12143C>A (rs2146323) гена VEGF-A значимых различий в основной и контрольных группах найдено не было (табл. 1–3).

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей в полиморфизме C936T гена VEGF у мальчиков с варикоцеле основной и контрольной группы

Table 1. Distribution of genotype and allele frequencies in the C936T polymorphism of the VEGF gene in boys with varicocele in the main and control groups

	Основная группа / Main group $n = 34$	Контрольная группа / Control group $n = 20$	p -значение, χ^2 / p -value, χ^2	ОШ [95% ДИ] / OR [95% CI]
Распределение частот генотипов / Genotype frequency distribution				
CC (норма) / CC (normal)	70,6%	50%	$p = 0,13$, $\chi^2 = 2,29$	2,400 [0,763–7,547]
CT	20,6%	40%	$p = 0,12$, $\chi^2 = 2,37$	0,388 [0,115–1,319]
TT (патология) / TT (pathology)	8,8%	10%	$p = 0,89$, $\chi^2 = 0,02$	0,871 [0,133–5,714]
Распределение частот аллелей / The distribution of allele frequencies				
C	80,9%	70%	$p = 0,20$, $\chi^2 = 1,68$	ОШ (C) = 1,813 [0,732–4,491]
T	19,1%	30%		

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей в полиморфизме C2578A гена VEGF у мальчиков с варикоцеле основной и контрольной группы

Table 2. Distribution of genotype and allele frequencies in the C2578A polymorphism of the VEGF gene in boys with varicocele in the main and control groups

	Основная группа / Main group $n = 34$	Контрольная группа / Control group $n = 20$	p -значение, χ^2 / p -value, χ^2	ОШ [95% ДИ] / OR [95% CI]
Распределение частот генотипов / Genotype frequency distribution				
CC (норма) / CC (normal)	17,6%	25%	$p = 0,52$, $\chi^2 = 0,42$	0,643 [0,168–2,461]
CA / CA	55,9%	50%	$p = 0,68$, $\chi^2 = 0,18$	1,267 [0,419–3,834]
AA (патология) / AA (pathology)	26,5%	25%	$p = 0,91$, $\chi^2 = 0,01$	1,080 [0,304–3,834]
Распределение частот аллелей / The distribution of allele frequencies				
C / C	45,6%	50%	$p = 0,66$, $\chi^2 = 0,20$	ОШ (C) = 0,838 [0,383–1,832]
A / T	54,6%	50%		

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей в полиморфизме C12143A гена VEGF у мальчиков с варикоцеле основной и контрольной группы
 Table 3. Distribution of genotype and allele frequencies in the C12143A polymorphism of the VEGF gene in boys with varicocele in the main and control groups

	Основная группа / Main group n = 34	Контрольная группа / Control group n = 20	p-значение, χ^2 / p-value, χ^2	ОШ [95% ДИ] / OR [95% CI]
Распределение частот генотипов / Genotype frequency distribution				
CC (норма) / CC (normal)	26,5%	45%	$p = 0,69, \chi^2 = 0,16$	0,440 [0,1373–1,410]
CA / CA	35,3%	25%	$p = 0,43, \chi^2 = 0,62$	1,636 [0,477–5,613]
AA (патология) / AA (pathology)	38,2%	30%	$p = 0,54, \chi^2 = 0,37$	1,444 [0,444–4,702]
Распределение частот аллелей / The distribution of allele frequencies				
C / C	44,1%	57,5%	$p = 0,18, \chi^2 = 1,81$	ОШ (C) = 0,584 [0,265–1,284]
A / A	55,9%	42,5%		

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей в полиморфизме G634C гена VEGF у мальчиков с варикоцеле основной и контрольной группы
 Table 4. Distribution of genotype and allele frequencies in the G634C polymorphism of the VEGF gene in boys with varicocele in the main and control groups

	Основная группа / Main group n = 34	Контрольная группа / Control group n = 20	p-значение, χ^2 / p-value, χ^2	ОШ [95% ДИ] / OR [95% CI]
Распределение частот генотипов / Genotype frequency distribution				
GG (норма) / GG (normal)	29,4%	60%	$p = 0,027, \chi^2 = 4,88$	0,278 [0,087–0,886]
GC / GC	52,9%	40%	$p = 0,360, \chi^2 = 0,85$	1,688 [0,551–5,171]
CC (патология) / CC (pathology)	17,6%	0%	$p = 0,046, \chi^2 = 3,97$	∞
Распределение частот аллелей / The distribution of allele frequencies				
G / G	55,9%	80%	$p = 0,011, \chi^2 = 6,42$	ОШ (C) = 3,158 [1,270–7,851]
C / C	44,1%	20%		

Анализ в подгруппах

При оценке полиморфизма G634C гена VEGF выявлено, что вариант генотипа GG, соответствующий норме, встречается достоверно реже в основной группе (1) по сравнению с контрольной (2): 29,4% vs 60% (ОШ = 0,278, 95% ДИ 0,087–0,886, $p = 0,027$). В то же время вариант CC, соответствующий патологии, достоверно чаще встречается в основной группе по сравнению с контрольной: 17,6% vs 0%, $p = 0,046$. Учитывая, что в контрольной группе не было выявлено ни одного случая патологического генотипа CC, отношение шансов принимает бесконечно большие значения и вычислить конкретное значение не представляется возможным (табл. 4).

Оценка распределения частот аллелей G и C продемонстрировала, что аллель C обнаруживалась чаще в основной группе по сравнению с контрольной, 44,1% vs 20% (ОШ = 3,158, 95% ДИ 1,270–7,851, $p = 0,011$), различия носили статистически достоверный характер.

Резюме основного результата исследования

Более частое обнаружение аллели C в основной группе пациентов (дети с варикоцеле) свидетельствует о корреляции между генетическими изменениями и клиническими проявлениями данной патологии, связанной с венозной недостаточностью кровообращения левого яичка.

Обсуждение основного результата исследования

В основу настоящего исследования легло предположение, что наличие минорных аллелей гена VEGF-A замедляет

формирование сосудов в пике роста на фоне изменения гормонального фона, что приводит к дисфункции клапанно-го аппарата яичковых вен и развитию варикоцеле.

Ряд экспериментальных моделей показывает, что белок VEGF-A – один из белков, способствующих активному ангиогенезу в яичке с варикоцеле с формированием ряда патологических реакций, приводящих к снижению сперматогенеза [14, 15]. Соответственно концепции антогонистической плейотропии, снижение продукции VEGF-A в критический период роста ребенка, с одной стороны, может привести к нарушениям клапанной функции вен, с другой – предполагается, что и нарушений сперматогенеза будет меньше. Исходя из этого предположения, мы не рассчитываем получить прямую корреляцию между генетическими нарушениями и тяжестью течения заболевания.

В основе молекулярного механизма нарушения уровня белка VEGF-A является наличие минорных аллелей соответствующего гена, которые представляют собой одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP). Подавляющее большинство SNP, оказывающих влияние на экспрессию гена и уровень соответствующего белка, находятся в двух регионах: promoter/5'-untranslated region (5'UTR) on transcription factor binding (TFB) [16] и сайтах регуляции альтернативного сплайсинга. В результате свойства белка оказываются либо проангиогенными (проксимальный сайт сплайсинга, используемый в ходе ангиогенеза), либо антиангиогенными (дистальный сайт сплайсинга, используемый в нормальной ткани).

Наибольший интерес вызвало влияние SNP -634G>C (rs2010963), 936C>T (rs3025039), 2578C>A (rs699947), 12143C>A (rs2146323).

Достоверно более частое выявление аллели С и генотипа СС полиморфизма -634G>C гена VEGF-A у пациентов с недостаточностью венозного кровообращения может говорить о возможной связи генетических изменений с развитием заболевания в подростковом периоде, в виде наследственного предрасполагающего фактора.

Ограничения исследования

Ограничением исследования следует считать небольшой объем выборки. Трудности также обусловлены значительным разнообразием мутаций, выраженным клиническим полиморфизмом их фенотипических проявлений, значительными размерами генов, кодирующих белки соединительной ткани и сосудистой стенки, редкостью мажорных мутаций и малой доступностью молекулярно-генетических методов исследования для верификации диагноза [17]. Проведение дальнейших рандомизированных исследований позволит уточнить характер полиморфизма гена VEGF-A в популяции подростков с варикоцеле.

Заключение

Установлена ассоциация аллеля С и генотипа СС полиморфизма -634G>C гена VEGF-A с повышенным риском развития варикоцеле, а генотипа GG (ОШ = 0,28) – с пониженным риском формирования этой патологии в популяции Северо-Западного федерального округа.

Вклад авторов

Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.А.Лебедев – обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; И.Б.Осипов – анализ литературных источников, подготовка текста статьи, критическое прочтение статьи, А.В.Ремезов – курация, забор крови пациентов, проведение и интерпретация результатов генетического анализа, анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; А.В.Иванов – обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи, оценка полученных данных и их статистический анализ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author's contribution

The greatest contribution is distributed as follows: D.A.Lebedev – literature review, collection and analysis of literature sources, writing and editing of the article; I.B.Osipov – analysis of literature sources, preparation of the text of the article, critical reading of the article, A.V.Remezov – curation, collection of patients' blood, conducting and interpretation of the results of genetic analysis, analysis of literature sources, preparation and writing of the text of the article; A.V.Ivanov – literature review, collection and analysis of literature sources, writing and editing of the article, evaluation of the obtained data and their statistical

analysis All authors confirm their authorship compliance with the ICMJE international criteria (all authors made a significant contribution to the conceptualisation, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

Все участники исследования старше 15 лет, родители или опекуны пациентов до 15 лет до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утвержденную в составе протокола исследования этическим комитетом. Публикация статьи одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (протокол №26/04) от 12.05.2023.

Informed consent

All study participants over 15 years of age, parents or guardians of patients under 15 years of age voluntarily signed an informed consent form approved as part of the study protocol by the Ethics Committee prior to inclusion in the study. Publication of the article was approved by the Local Ethical Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No 26/04) dated 12.05.2023.

Литература

1. Пичугова СВ, Беляева СВ. Особенности гормонального статуса у подростков с варикоцеле. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(6): 42–51. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-6-42-51
2. Жуков ОБ, Брагина ЕЕ, Корнеев ИА. Мужское бесплодие. От Национальных клинических рекомендаций к персональной медицине. М.: ООО «Сам Полиграфист», 2021.
3. Осипов ИБ, Лебедев ДА, Бурханов ВВ. Варикоцеле у детей: симптомы, диагностика и тактика лечения. Учебное пособие для студентов старших курсов педиатрического и лечебного факультетов. СПб.: Издательство СПбГПМУ, 2021.
4. Лаврешин ПМ, Панченко ИА. Оптимальный выбор хирургического лечения варикоцеле. Андрология и генитальная хирургия. 2008;1:23-6.
5. Нишлаг Э, Бере ГМ. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. М.: Медицинское информационное агентство, 2005.
6. Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, Alcobia DC, Hill SJ, Kilpatrick LE, et al. Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. Int J Mol Sci. 2018 Apr 23;19(4):1264. DOI: 10.3390/ijms19041264
7. Мусиенко ЕВ. Клинико-патогенетическое обоснование исследования ангиогенных факторов при привычном невынашивании беременности. АГ-инфо. 2012;1:12-7.
8. Бабушкина НП, Буйкин СВ, Боткина ОЮ. Анализ полиморфизма генов подверженности к многофакторным заболеваниям человека в онтогенетическом аспекте. Медицинская генетика. 2012;125(11):21-31.

9. Третьякова ТБ, Башмакова НВ, Демченко НС. Роль полиморфных вариантов гена сосудисто-эндотелиального фактора роста *VEGF-A* в формировании неразвивающейся беременности. Проблемы репродукции. 2016;22(6):33-7.
10. Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. J Biochem. 2014 Jul;156(1):1-10. DOI: 10.1093/jb/mvu031
11. Karaman S, Leppänen VM, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. Development. 2018 Jul 20;145(14):dev151019. DOI: 10.1242/dev.151019
12. Smith GA, Fearnley GW, Harrison MA, Tomlinson DC, Wheatcroft SB, Ponnambalam S. Vascular endothelial growth factors: multitasking functionality in metabolism, health and disease. J Inherit Metab Dis. 2015 Jul;38(4):753-63. DOI: 10.1007/s10545-015-9838-4
13. Коненков ВИ, Шевченко АВ, Прокофьев ВФ. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) с сахарным диабетом 2-го типа у женщин. Сахарный диабет. 2012;3:4-10.
14. Shiraishi K, Naito K. Involvement of vascular endothelial growth factor on spermatogenesis in testis with varicocele. Fertil Steril. 2008 Oct;90(4):1313-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.030
15. Goren MR, Kilinc F, Kayaselcuk F, Ozer C, Oguzulgen I, Hasirci E. Effects of experimental left varicocele repair on hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor expressions and angiogenesis in rat testis. Andrologia. 2017 Mar;49(2). DOI: 10.1111/and.12614
16. Metzger CS, Koutsimpelas D, Brieger J. Transcriptional regulation of the *VEGF* gene in dependence of individual genomic variations. Cytokine. 2015 Dec;76(2):519-526. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.07.015
17. Аббакумова ЛН, Арсентьев ВГ, Гнусаев СФ. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Педиатр. 2016;7(2):5-39.
8. Babushkina NP, Buikin SV, Botkina OYu. Analiz polimorfizma genov podverzhennosti k mnogofaktornym zabolevaniyam cheloveka v ontogeneticheskom aspekte. Meditsinskaya genetika. 2012;125(11):21-31. (In Russian).
9. Tret'yakova TB, Bashmakova NV, Demchenko NS. Rol' polimorfnykh variantov gena sosudisto-endotelial'nogo faktora rosta *VEGF-A* v formirovaniy nerazvivayushcheysya beremennosti. Problemy reproduktivnoy shcheisya beremennosti. Problemy reproduktivnoy shcheisya beremennosti. 2016;22(6):33-7. (In Russian).
10. Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. J Biochem. 2014 Jul;156(1):1-10. DOI: 10.1093/jb/mvu031
11. Karaman S, Leppänen VM, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. Development. 2018 Jul 20;145(14):dev151019. DOI: 10.1242/dev.151019
12. Smith GA, Fearnley GW, Harrison MA, Tomlinson DC, Wheatcroft SB, Ponnambalam S. Vascular endothelial growth factors: multitasking functionality in metabolism, health and disease. J Inherit Metab Dis. 2015 Jul;38(4):753-63. DOI: 10.1007/s10545-015-9838-4
13. Konenkov VI, Shevchenko AV, Prokof'ev VF. Assotsiatsii variantov gena faktora rosta sosudistogo endoteliya (VEGF) i genov tsitokinov (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) s sakharnym diabetom 2-go tipa u zhenshchin. Sakharnyy diabet. 2012;3:4-10. (In Russian).
14. Shiraishi K, Naito K. Involvement of vascular endothelial growth factor on spermatogenesis in testis with varicocele. Fertil Steril. 2008 Oct;90(4):1313-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.030
15. Goren MR, Kilinc F, Kayaselcuk F, Ozer C, Oguzulgen I, Hasirci E. Effects of experimental left varicocele repair on hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor expressions and angiogenesis in rat testis. Andrologia. 2017 Mar;49(2). DOI: 10.1111/and.12614
16. Metzger CS, Koutsimpelas D, Brieger J. Transcriptional regulation of the *VEGF* gene in dependence of individual genomic variations. Cytokine. 2015 Dec;76(2):519-526. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.07.015
17. Abbakumova LN, Arsent'ev VG, Gnusaev SF. Nasledstvennyye i mnogofaktornyye narusheniya soedinitel'noi tkani u detei. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Rossiiskie rekomendatsii. Pediatr. 2016;7(2):5-39. (In Russian).

References

1. Pichugova SV, Belyaeva SV. Hormonal status of adolescents with varicocele. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2020; 15(6): 42–51. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-6-42-51 (In Russian).
2. Zhukov OB, Bragina EE, Korneev IA. Muzhskoe besplodie. Ot Natsional'nykh klinicheskikh rekomendatsii k personal'noi meditsine. M.: OOO "Sam Poligrafist", 2021. (In Russian).
3. Osipov IB, Lebedev DA, Burkhanov VV. Varikotsele u detei: simptomyy, diagnostika i taktika lecheniya. Uchebnoye posobie dlya studentov starshikh kursov pediatricheskogo i lechebnogo fakul'tetov. SPb.: Izdatel'stvo SPbGPMU, 2021. (In Russian).
4. Lavreshin PM, Panchenko IA. Optimal'nyi vybor khirurgicheskogo lecheniya varikotsele. Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2008;1:23-6. (In Russian).
5. Nishlag E, Bere GM. Andrologiya. Muzhskoe zdorov'e i disfunktsiya reproduktivnoy sistemy. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2005. (In Russian).
6. Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, Alcobia DC, Hill SJ, Kilpatrick LE, et al. Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. Int J Mol Sci. 2018 Apr 23;19(4):1264. DOI: 10.3390/ijms19041264
7. Musienko EV. Kliniko-patogeneticheskoye obosnovaniye issledovaniya angiogennykh faktorov pri privychnom nevnashivaniy beremennosti. AG-info. 2012;1:12-7. (In Russian).

Информация о соавторах:

Осипов Игорь Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, детский уролог-андролог высшей квалификационной категории
ORCID: 0000-0002-1170-3436

Ремезов Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И.Пирогова
ORCID: 0000-0002-6173-4580

Иванов Андрей Владимирович, кандидат биологических наук, врач-генетик Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И.Пирогова
ORCID: 0000-0002-1676-7754

Information about co-authors:

Igor B. Osipov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, pediatric urologist-andrologist of the highest qualification category
ORCID: 0000-0002-1170-3436

Andrey V. Remezov, MD, PhD, Associate Professor of the N.I.Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University
ORCID: 0000-0002-6173-4580

Andrey V. Ivanov, PhD of Biological Sciences, Geneticist of the N.I.Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University
ORCID: 0000-0002-1676-7754