

РОЛЬ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И РЕЦЕПТОРОВ К НЕМУ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ГИПОКСИИ У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

**Кравченко Л.В., Левкович М.А., Крукиер И.И., Шовкун В.А.,
Московкина А.В., Панова И.В., Созаева Д.И., Друккер Н.А.**

*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: larakra@list.ru*

Ангиогенез – сложный процесс, представляющий собой пролиферацию, миграцию эндотелиальных клеток с последующим ремоделированием сосудистых сетей в различных органах. Ряд патологических состояний, таких как ишемия, опухоли, заживление ран, диабет и т.д., запускают ангиогенез. Цель работы – провести анализ публикаций, посвященных изучению сосудистого эндотелиального фактора роста и рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста 1 и 2 при формировании гипоксии у плода и новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Поиск литературы осуществляли в базах данных PubMed, eLibrary, GoogleScholar, Scopus за период с 2015 по 2025 г. по следующим ключевым словам: ангиогенез; гипоксия; сосудистый эндотелиальный фактор роста; рецепторы к сосудистому эндотелиальному фактору роста. Всего проанализировано 38 научных работ. В итоге в основу исследования включено 25 литературных источников (15 отечественных и 10 иностранных), посвященных заявленной теме. У женщин с беременностью, осложненной синдромом задержки роста плода, в ответ на гипоксию повышается экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста, который продуцируется практически во всех тканях и является одним из главных регуляторов ангиогенеза, осуществляет увеличение проницаемости сосудов и пролиферацию эндотелиальных клеток. Рецепторы 1 и 2 к сосудистому эндотелиальному фактору роста являются антиангиогенными факторами, замедляющими процессы ангиогенеза. Сосудистый эндотелиальный фактор роста обладает узкоспецифичной направленностью в отношении ангиогенеза и может иметь диагностическое значение в оценке состояния эндотелиоцитов при гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы.

Ключевые слова: гипоксия у плода и новорожденных, сосудистый эндотелиальный фактор роста и рецепторы к нему, задержка внутриутробного развития.

THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ITS RECEPTORS IN THE FORMATION OF HYPOXIA IN THE FETURE AND NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

**Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Krukier I.I., Shovkun V.A.,
Moskovkina A.V., Panova I.V., Sozaeva D.I., Drukker N.A.**

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia, e-mail: larakra@list.ru*

Angiogenesis is a complex process that involves proliferation, migration of endothelial cells, and subsequent remodeling of vascular networks in various organs. A number of pathological conditions, such as ischemia, tumors, wound healing, diabetes, etc., trigger angiogenesis. The aim of the work. To analyze publications devoted to the study of vascular endothelial growth factor and receptors for vascular endothelial growth factor 1 and 2 and their participation in the regulation of angiogenesis during hypoxia. The literature search was carried out in the PubMed, eLibrary, GoogleScholar, Scopus databases for the period from 2015 to 2025 in English and Russian using the following keywords: angiogenesis; hypoxia; vascular endothelial growth factor; vascular endothelial growth factor receptors. A total of 38 scientific papers were analyzed. Ultimately, the study was based on 25 literary sources (15 domestic and 10 foreign) devoted to the stated topic. In women with pregnancy complicated by fetal growth retardation syndrome, vascular endothelial growth factor expression increases in response to hypoxia. Vascular endothelial growth factor is produced in almost all tissues and is one of the main regulators of angiogenesis, increasing vascular permeability and proliferation of endothelial cells. Vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 are antiangiogenic factors that slow down the processes of angiogenesis. Vascular endothelial growth factor has a narrow specificity in relation to angiogenesis and may have diagnostic value in assessing the state of endothelial cells in hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system.

Keywords: hypoxia in the fetus and newborns, vascular endothelial growth factor and its receptors, intrauterine

Введение

Ангиогенез – это сложный процесс, представляющий собой пролиферацию, миграцию эндотелиальных клеток, с последующим ремоделированием сосудистых сетей в различных органах. Как избыточное, так и недостаточное образование кровеносных сосудов приводят к различным заболеваниям. Ряд патологических состояний, таких как ишемия, опухоли, заживление ран, диабет и т.д., запускают ангиогенез. Изучение механизмов развития гипоксии у новорожденных тесно связано с синдромом задержки роста плода [1]. Клинический полиморфизм перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных, особенно в группе с задержкой внутриутробного развития, и их последствий у детей раннего возраста являются важной медико-социальной проблемой вследствие формирования у них в дальнейшем широкого спектра неврологических нарушений различной степени тяжести: от легкой задержки психо-речевого развития до выраженного моторного дефицита, вплоть до формирования детского церебрального паралича и рецидивирующих пароксизмальных расстройств, в том числе симптоматической эпилепсии, приводящих к инвалидизации в последующие периоды детства. Наряду с этим существует группа детей, перенесших гипоксию-ишемию внутриутробно или интранатально и не имеющих неврологической симптоматики в неонатальном периоде. Эти дети, как правило, остаются вне поля зрения педиатров и неврологов. Церебральные нарушения у данного контингента детей зачастую клинически проявляются спустя 1–3 месяца после рождения (отсроченная манифестация перинатальных поражений ЦНС). В современной перинатологии и неврологии сохраняются значительные трудности в диагностике, прогнозировании исходов поражений ЦНС и терапии в перинатальном периоде, что диктует необходимость разработки новых подходов к изучению патогенетических механизмов развития церебральных нарушений у новорожденных, особенно с задержкой внутриутробного развития, и их последствий с оптимизацией лечебных мероприятий. В настоящее время проводятся научные исследования по изучению механизмов стимуляции ангиогенеза и молекулярных механизмов действия ингибиторов этого процесса.

Цель исследования – провести анализ публикаций, посвященных изучению сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста R-1 и R-2 (VEGF-R1 и VEGF-R2) и их участию в регуляции ангиогенеза при формировании гипоксии у плода и новорожденных с задержкой внутриутробного развития

Материалы и методы исследования

В статье представлен обзор литературы, посвященный изучению сосудистого

эндотелиального фактора (VEGF) и его рецепторов (VEGF-R1 и VEGF-R2) в регуляции ангиогенеза при гипоксии у плода и новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Поиск литературы осуществляли в базах данных PubMed, eLibrary, GoogleScholar, Scopus за период с 2015 по 2025 г. по следующим ключевым словам: ангиогенез, гипоксия, сосудистый эндотелиальный фактор роста, рецепторы к сосудистому эндотелиальному фактору роста; hypoxia in the fetus and newborns; vascular endothelial growth factor and its receptors; intrauterine growth retardation.

Всего проанализировано 38 научных работ. В итоге в основу исследования включено 25 литературных источников (15 отечественных и 10 иностранных), посвященных заявленной теме, включающих в себя оригинальные исследования, метаанализы, систематические обзоры. При выборе источников литературы для последующего анализа и синтеза информации предпочтение отдавали публикациям в высокорейтинговых международных журналах, а также исследованиям с высоким уровнем доказательности. При написании литературного обзора использовалось руководство по составлению системных отчетов PRISMA 2020.

Результаты исследования и их обсуждение

Сосудистый эндотелиальный фактор роста

Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) – это семейство факторов роста эндотелия, имеющих большое значение в различных сосудистых системах: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F и PlGF. Для всех изоформ VEGF характерно высокое сродство к рецепторам, обладающим тирозинкиназной активностью – VEGF-R1 и VEGF-R2. В научных исследованиях, проведенных в последние годы у беременных с синдромом задержки развития плода (СЗРП), была выявлена повышенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста в ответ на гипоксию. В ретроспективном исследовании было проанализировано течение беременности, родов и перинатальных исходов у 50 беременных женщин. Основная группа включала 50 пациенток с беременностью, осложненной синдромом задержки роста плода, группа сравнения была представлена пациентками без данного осложнения ($n = 50$). В результате проведенного анализа была выявлена зависимость уровня сосудистого эндотелиального фактора роста от степени выраженности синдрома задержки роста плода. Также в ходе исследования установлено, что антенатальная гибель плода у пациенток с синдромом задержки роста плода была зарегистрирована четко у матерей с уровнем сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови, определенного методом иммуноферментного анализа, более 200 пг/мл ($p = 0,0001$). Исследование доказало, что ранним маркером плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), определяемый в сыворотке крови матери методом иммуноферментного

анализа, что позволяет прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы [1]. Авторы объясняют полученные результаты возникновением вазодилатации, как реакции организма на гипоксию, одним из механизмов развития которой является увеличение образования эндотелиальными клетками оксида азота при повышении уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Уровень VEGF у женщин с синдромом задержки роста плода может быть ранним маркером гипоксического состояния плода, что подтверждается полученной авторами высокой статистической значимостью ($p = 0,0001$) повышения сосудистого эндотелиального фактора роста в группе пациенток с синдромом задержки развития плода в отличие от матерей, родивших детей с нормальной массой [1]. Неблагоприятными исходами у обследованного контингента женщин явилось развитие церебральной ишемии, асфиксии, внутрижелудочковых кровоизлияний у их новорожденных. В проведенном Е.В. Ульяниной (2018) исследовании выявлена умеренная корреляционная связь уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) со степенью задержки развития плода в группе недоношенных новорожденных в сроке 22–29 недель гестации, что позволило авторам предложить проведение определения концентрации VEGF в качестве раннего маркера плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода у недоношенных детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. В проведенном исследовании была установлена сильная положительная корреляция уровня сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF с внутрижелудочковыми кровоизлияниями при задержке роста плода [1, 2].

В литературе также представлены исследования, свидетельствующие об ассоциации пониженного уровня эндотелиального фактора роста в пуповинной крови у новорожденных детей с внутриутробной гипоксией, родившихся от матерей с преэклампсией, причем значительно более низкое его содержание отмечалось у недоношенных детей и новорожденных с задержкой внутриутробного развития [3–5]. В обзоре И.И. Хегай имеет место подтверждение данных, представленных в предыдущих исследованиях, демонстрирующих, что именно гипоксия вызывает повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста [6]. Тромбоциты – основные источники сосудистого эндотелиального фактора роста на начальной стадии пролиферации эндотелия. Рецептор к сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGFR-2 регулирует пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов. Под воздействием гипоксии в тканях усиливается секреция VEGFA, и в дальнейшем через клеточные рецепторы к сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGFR-1, не обладающие собственной тирозинкиназной активностью, и рецептора к сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGFR-2 проводится сигнал к эндотелиальным клеткам и происходит стимуляция васкулогенеза за счет пролиферации и миграции

эндотелиоцитов [7–9].

Известно, что имеется несколько различных форм сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFA, однако чаще встречается вариант VEGFA-165 [10].

Анализируя роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в ангиогенезе при патологии беременности, необходимо также отметить, что основное значение для нормального роста и развития плода имеет ремоделирование спиральных артерий. В обзоре литературы, посвященном изучению роли VEGFA в ангиогенезе при патологии беременности, отмечено, что ремоделирование спиральных артерий более выражено в первом и втором триместрах беременности и коррелирует с повышением сосудистого эндотелиального фактора роста [10]. В обзоре литературы, посвященном роли VEGF у беременных с синдромом задержки развития плода, указывается, что увеличение уровня VEGF отражает степень выраженности фетоплацентарной недостаточности и свидетельствует о нарушениях в процессе ангиогенеза, что также создает препятствие скорости увеличения размеров и массы плода с увеличением сроков гестации [11].

В работе А.К. Миночкина и соавт. (2025) представлены данные исследования, свидетельствующие о значительной роли нейровоспаления и нарушения ангиогенеза в патологическом процессе, происходящем при болезни Альцгеймера, на основании выявленных плазменных биомаркеров, одним из которых являлся фактор роста эндотелия сосудов, такой как VEGF, образующий наряду с нейронами и глиальными клетками, такими как микроглия, астроциты и олигодендроциты, нейроваскулярную единицу [12]. В ходе проведенного исследования было также выявлено, что растворимый рецептор 3 типа фактора роста эндотелия сосудов (sVEGFR3) в цереброспинальной жидкости имеет отрицательную корреляционную связь с лигандом fms-подобной тирозинкиназы 3 в плазме.

Данные результаты согласовались с исследованиями, проведенными ранее и свидетельствующими о том, что различные изоформы сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF запускают провоспалительный каскад, что повышает эндотелиальную проницаемость [13, 14].

Рецепторы к сосудистому эндотелиальному фактору роста

Нейропилины (NRP) – трансмембранные белки, являющиеся корецепторами рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF (VEGFR) в сосудах. При проведении сигнала между VEGF и VEGFR-2 запускаются процессы, препятствующие ангиогенезу. С другой стороны, через связывание секретируемых и мембранных белков семафоринов с нейропилинами происходит замедление проведения сигнала от VEGFR-1, что также является одной из причин нарушения сосудистой регуляции [15].

В обзоре Д.В. Блинова, А.А. Терентьева (2016), посвященном биохимическим

маркерам нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, указывается, что проникновение веществ через сосудистую стенку, в первую очередь белков и крупномолекулярных соединений, из плазмы крови в ткань регулируется сосудистым эндотелиальным фактором роста, в связи с чем его можно считать фактором, играющим важную роль в ангиогенезе при травмах путем усиления пенетрации эндотелиальных клеток и увеличения фенестр между эндотелиоцитами капилляров и венул, приводящим к повышению сосудистой проницаемости. В ряде научных исследований указывается на то, что перемещение эндотелиоцитов в экстрацеллюлярном матриксе обеспечивается путем связывания антигенов сосудистого эндотелиального фактора роста с рецепторами тирозинкиназ на мембране эндотелиоцитов, приводящего в результате к увеличению проницаемости капилляров [15]. Нейропилин 1 взаимодействует с сосудистым эндотелиальным фактором роста VEGF и увеличивает его аффинность к VEGFR-2, индуцируя, таким образом, проангиогенную активность. Пролиферация клеток, находящихся на новом тяжёлом капилляре, стимулируется воздействием VEGFA на сигнальные рецепторы VEGF-R2 [16, 17].

В эксперименте В.М. Черток, А.Е. Коцюба (2015 г.) было доказано, что гипоксия является одной из причин усиления VEGF-сигналикации, с помощью индуцируемого гипоксией фактора - 1α (HIF- 1α), который обеспечивает адаптацию клеток к условиям гипоксии [18].

В проведенных экспериментальных работах Х. Trang et al. (2015) доказали, что такими усиливающими сигналом для ангиогенеза рецепторами являются нейропилины 1 и 2 [19].

Таким образом, эндотелий следует рассматривать не как индифферентный пласт клеток, находящихся на границе раздела двух сред, а как орган, принимающий участие в новообразовании капилляров в сформированном организме путем миграции и пролиферации активированных эндотелиальных клеток и путем образования капилляров из эндотелиальных клеток – предшественников [19, 20].

Формирование сосудистой сети обеспечивается взаимодействием сосудистого эндотелиального фактора роста, за выработку которого отвечают клетки трофобласта, с рецепторами. Результатом этого взаимодействия являются изменения в клетках эндотелия в виде дифференцировки, миграции и пролиферации клеток, что характеризует процесс ангиогенеза. [21].

Вышеуказанное мнение подтверждается и более поздними исследованиями, проведенными у несовершеннолетних беременных. С высокой статистической значимостью было доказано, что у юных беременных хроническая фетоплацентарная недостаточность сопровождается увеличением уровня сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-A в 1,2 раза, по сравнению с несовершеннолетними беременными без хронической плацентарной

недостаточности [22].

Представляет интерес исследование, проведенное у доношенных новорожденных и детей первого года жизни с задержкой внутриутробного развития с целью изучения эндотелиальной дисфункции, характеризующейся нарушением выработки эндотелий-зависимых вазоактивных факторов, таких как эндотелин-1, оксид азота и сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF. Исследование указанных маркеров было проведено в пуповинной крови и сыворотке крови в раннем неонатальном периоде и в возрасте одного года. Были сформированы две группы пациентов: с гипопластической и гипотрофической формами задержки внутриутробного развития плода. Полученные результаты свидетельствовали о том, что содержание сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF оказалось статистически значимо низким при обоих вариантах синдрома задержки внутриутробного развития в раннем неонатальном периоде. Однако на 7-е сутки наблюдалось значительное возрастание уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которое сохранялось до конца первого года жизни, что характерно для длительного воздействия гипоксии, на фоне которой происходит истощение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия и его пролиферация. По мнению авторов, это может быть обусловлено наличием резидуальных явлений перенесенного перинатального поражения ЦНС и не противоречит данным, полученным другими исследователями при изучении патологических состояний у новорожденных [23, 24]. На необходимость продолжения исследований последствий воздействия гипоксии на органы и ткани с развитием эндотелиальной дисфункции и метаболических расстройств именно у новорожденных с задержкой внутриутробного развития, как наиболее уязвимого контингента пациентов, указывается и в других научных публикациях [25].

Заключение

Проведенный обзор литературы продемонстрировал, что наблюдается растущая тенденция к исследованиям механизмов патогенеза гипоксии, в частности маркеров эндотелиальной дисфункции, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и рецепторов к нему (VEGF-R1 и VEGF-R2) в сыворотке крови у беременных и новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Однако в этой проблеме имеется много спорных и неоднозначных вопросов. В частности, большинство исследовательских работ посвящены внутриутробному и неонатальному периодам, в связи с чем целесообразно углубить и продолжить исследование вышеуказанных маркеров не только в целях ранней диагностики внутриутробной гипоксии при синдроме задержки развития плода в периоде новорожденности, а также принимая во внимание тот факт, что именно эти маркеры обеспечивают ведущую роль эндотелиальной дисфункции в процессах ангио- и нейрогенеза

на молекулярно-клеточном уровне, и с целью прогнозирования тяжести и исходов перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, таких как задержка психоречевого развития, моторного дефицита, пароксизмальных расстройств, в том числе симптоматической эпилепсии.

Список литературы

1. Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р. Перинатальные исходы и уровень сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 18–21.; URL: <https://journaldoctor.ru/catalog/endokrinologiya/perinatalnye-iskhody-i-uroven-sosudi/> (дата обращения: 13.09.2025). DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-18-21. EDN: YOEGDZ.
2. Nardi G.M., Ferrara E., Converti I., Cesarano F., Scacco S., Grassi R., Gnoni A., Grassi F.R., Rapone B. Does Diabetes Induce the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Periodontal Tissues? A Systematic Review. Int // J Environ Res PublicHealth. 2020. Vol. 17. Is. 8. P. 2765. DOI: 10.3390/ijerph17082765.
3. Киреева О.В., Емельянчик Е.Ю., Салмина А.Б. Особенности адаптации новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией, в раннем неонатальном периоде // Сибирское медицинское обозрение. 2019. № 6. С. 24–31.; URL: [https://smr.krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=about&journal=smr](https://smr.krasgmu.ru/index.php?page[self]=about&journal=smr) (дата обращения: 17.09.2025). DOI: 10.20333/2500136-2019-6-24-31.
4. Goel A., Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2013. Vol. 22 (6). P. 643–650. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328365ad98.
5. Hentges C.R., Silveira R.C., Procianoy R.S. Angiogenic and Antiangiogenic Factors in Preterm Neonates Born to Mothers with and without Preeclampsia // American Journal of Perinatology. 2015. Vol. 32 (12). P. 1185–1190. DOI: 10.1055/s-0035-1552932.
6. Хегай И.И. Рецепторы вазопрессина в кровеносных сосудах и пролиферация эндотелиоцитов // Биоорганическая химия. 2021. Т 47 (4). С. 472–485.; URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46226735_92184274.pdf (дата обращения: 22.09.2025). DOI: 10.31857/S0132342321040126. EDN: GHHNAO.
7. Калинин Р.Е., Абаленихина Ю.В., Пшенников А.С., Сучков И.А., Исаков С.А. Взаимосвязь окислительного карбонилирования белков и лизосомального протеолиза плазмы в условиях экспериментального моделирования ишемии и ишемии-реперфузии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017. № 3. С. 338–351.; URL:

https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29953468_78599679.pdf

(дата обращения:

24.09.2025). DOI: 10.23888/HMJ20173338-351. EDN: ZFMGQP.

8. Rashidi B.H., Sarhangi N., Aminimoghaddam S., Haghollahi F., Naji T., Amoli M.M., Shahrabi-Farahani M. // *Mol. Biol. Rep.* 2019. Vol. 46. P. 3445–3450. DOI: 10.1007/s11033-019-04807-6.

9. Jia T., Jacquet T., Dalonneau F., Coudert P., Vaganay E., Exbrayat-Héritier C., Vollaire J., Josserand V., Ruggiero F., Coll J.-L., Eymin B. FGF-2 promotes angiogenesis through a SRSF1/SRSF3/SRPK1-dependent axis that controls VEGFR1 splicing in endothelial cells // *BMC Biol.* 2021. Is. 19. P. 173. DOI: 10.1186/s12915-021-01103-3.

10. Мараховская Т.А. Роль факторов роста в патологии беременности // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия.* 2018. Т. 4 (70). № 2. С. 91–111.; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-faktorov-rosta-v-patologii-beremennosti> (дата обращения: 28.09.2025). EDN: XTKBGX.

11. Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода // *Казанский медицинский журнал.* 2015. Т. 96 (2). С. 220–223.; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-sosudistogo-endotelialnogo-faktora-rosta-v-prognoze-sosudistykh-narusheniy-u-beremennykh-s-sindromom-zaderzhki-razvitiya-ploda> (дата обращения: 25.09.2025). DOI: 10.17750/KMJ2015-220.

12. Миночкин А.К., Лобзин В.Ю., Сушенцева Н.Н., Попов О.С., Апалько С.В., Коптева Ю.П., Пономарева С.Д., Щербак С.Г. Биомаркеры нейровоспаления и микроциркуляторной дисфункции при болезни Альцгеймера: комплексная оценка патогенетической и диагностической роли // *Медицинский алфавит.* 2025. № 2. С. 29–38.; URL: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/4250> (дата обращения: 25.08.2025). DOI: 10.33667/2078-5631-2025-2-29-38. EDN: CKJXXI.

13. Ouimet M., Barrett T.G., Fisher E.A. Review Basic Mechanisms and Their Roles in Vascular Health and Disease // *Circ. Res.* 2019. Is.124. P. 1505–1518.

14. Tsai Y.C., Fotinou C., Rana R., Yelland T., Frankel P., Zachary I. et al. Structural studies of neuropilin-2 reveal a zinc ion binding site remote from the vascular endothelial growth factor binding pocket // *FEBS J.* 2016. Vol. 283 (10). P. 1921–1934. DOI: 10.1111/febs.13711.

15. Блинов Д.В. Современный взгляд на объективную диагностику нарушения резистентности ГЭБ в реабилитации детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС // *Детская и подростковая реабилитация.* 2016. Т. 2 (27). С. 32–39.; URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_27349036_48291146.pdf (дата обращения: 25.09.2025). EDN: XAMLNZ.

16. Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза // Цитология. 2017. Т. 59 (4). С. 243–258.; URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29078281_40209329.pdf (дата обращения: 26.08.2025). EDN: YMIICF.
17. Wang J., Shi M., Xi Y., Gao L., Zheng G., Shao Y., Chen H., Hu S. // Recombinant human vascular endothelial growth factor receptor-1 effectively inhibits angiogenesis *in vivo* // Mol. Med. Rep. 2015. Is. 11. P. 3432–3438.
18. Черток В.М., Коцюба А.Е. Локализация и количественная оценка содержания кислород чувствительного фактора, индуцированного гипоксией 1 α в мозгу мохнаторукого краба *Eriocheir Japonica* в норме и при острой аноксии (иммуногистохимическое исследование // Морфология. 2016. Т. 149 (1). С. 27–32.; URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_25621259_56456735.pdf (дата обращения: 23.08.2025). EDN: VORKSJ.
19. Tang X., Sun J., Du I. Neutropilin – 2 contributes to LPS-induced corneal inflammatory lymphangiogenesis // Exp. Eye Res. 2016. Is. 143. P. 110–119.
20. Шамитова Е.Н., Сымулова И.С., Леванова М.М., Кашеварова Э.А. Механизмы и факторы ангиогенеза // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 9. С. 30–34.; URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_40834427_80041634.pdf (дата обращения: 30.09.2025). EDN: SKIDAB.
21. Potente M., Carmeliet P. The link between angiogenesis and endothelial metabolism // Annual review of physiology. 2017. № 10 (79) P. 43–66.
22. Михайлин Е.С. Беременность, роды и послеродовой период у несовершеннолетних // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021. Т. 17 (4). С. 51–64.; URL: https://child-reprodhealth.ru/ru/jarticles_repr/738.html?SSr=370134660818ffffff27c__07e50c08122533-30ad (дата обращения: 29.09.2025). DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-4-51-64. EDN: NGNHMR.
23. Захарова С.Ю., Левина Л.Г. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. № 64 (6). С. 57–61.; URL: https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/1017?locale=ru_RU (дата обращения: 25.09.2025). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–6–57–61. EDN: VWCTLO.
24. Кравченко Л.В. Прогноз тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11. № 4. С. 745–751.; URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46566975_49194772.pdf (дата обращения: 24.09.2025). DOI: 10.15789/2220-7619-POS1537. EDN: UGIILY.

25. Ашурова Н.Г., Исмадова М.И. Современный взгляд на проблему задержки внутриутробного развития плода (Обзорная статья) // Наука. Мысль. 2015. № 3. С. 13–18.; <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-problemu-zaderzhki-vnutriutrobnogo-razvitiya-ploda-obzornaya-statya/viewer> (дата обращения: 24.09.2025). EDN: UMFNYF.