

## РОЛЬ ГИПОКСИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВРОЖДЁННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### РЕЗЮМЕ

Бычкова И.Ю.<sup>1</sup>,  
Абдувосидов Х.А.<sup>2</sup>,  
Рогинский В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Бычкова Ирина Юрьевна**,  
e-mail: mana93@list.ru

*На сегодняшний день учёными установлено, что в роли формирования врождённых пороков развития большую роль играет стресс. Он может быть вызван влиянием негативных факторов внешней среды на беременную или её собственными заболеваниями. Одним из последствий стресса является гипоксия. Она бывает острая и хроническая, может оказывать негативное влияние как во время беременности, так и во время родов. Также выделяют местную и общую гипоксии. Последствия негативного влияния дефицита кислорода для эмбриона и плода могут проявляться как внутриутробно, так и после рождения, приводя к различного рода врождённым порокам, заболеваниям, а иногда и к смерти плода, или увеличивать риски наступления синдрома внезапной детской смерти. Гиперплазия кровеносных сосудов, т. н. детские гемангиомы, развивается как внутриутробно, особенно при хронической гипоксии плода, так и во время родов. Она развивается ввиду недостаточности кровоснабжения и дефицита кислорода в различных участках тела, чаще всего в области головы и шеи. У эмбриона в условиях гипоксии развивается тахикардия – с увеличением частоты сердечных сокращений и, в случае её неэффективности, возникает местное расширение сосудов. Только затем, при условии сохраняющейся гипоксии, развивается увеличение числа кровеносных сосудов. Это часто ведёт к формированию гиперплазии кровеносных сосудов, т. н. детских гемангиом.*

*Данная патология встречается довольно часто, особенно среди светлоскожих детей, что делает её изучение, в частности факторов, вызывающих эту патологию, актуальным на сегодняшний день.*

**Ключевые слова:** гипоксия, стресс, гиперплазия кровеносных сосудов, детские гемангиомы, врождённые пороки развития, эмбриогенез

Статья получена: 16.09.2021

Статья принята: 31.01.2022

Статья опубликована: 21.03.2022

**Для цитирования:** Бычкова И.Ю., Абдувосидов Х.А., Рогинский В.В. Роль гипоксии в патогенезе врождённой гиперплазии кровеносных сосудов в области головы и шеи у детей (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 37-47. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.5

## THE ROLE OF HYPOXIA IN THE PATHOGENESIS OF CONGENITAL HYPERPLASIA OF BLOOD VESSELS IN THE HEAD AND NECK IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

Bychkova I.Yu. <sup>1</sup>,  
Abduvosidov Kh.A. <sup>2</sup>,  
Roginskiy V.V. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute  
of Stomatology and Maxillofacial  
Surgery (Timura Frunze str. 16, Moscow  
119021, Russian Federation)

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State  
University of Medicine and Dentistry  
(Delegatskaya str. 20, build. 1, Moscow  
127473, Russian Federation)

Corresponding author:  
Irina Yu. Bychkova,  
e-mail: mana93@list.ru

### ABSTRACT

*To date, scientists have found that stress plays an important role in the formation of congenital malformations. It can be caused by the influence of negative environmental factors on the pregnant woman or by her own diseases. One of the consequences of stress is hypoxia. It can be acute and chronic, and can have a negative impact both during pregnancy and during childbirth. They also distinguish local and general hypoxia. The consequences of the negative impact of oxygen deficiency on the embryo and fetus can manifest itself both in utero and after birth, leading to various kinds of congenital malformations, diseases, and sometimes fetal death, or increase the risk of sudden infant death syndrome. Hyperplasia of blood vessels, the so-called children's hemangiomas, develops both in utero, especially with chronic fetal hypoxia, and during childbirth. It develops due to insufficient blood supply and oxygen deficiency in various parts of the body, most often in the head and neck. In an embryo under conditions of hypoxia, tachycardia develops – with an increase in heart rate and, if it is ineffective, local vasodilation occurs. Only then, under the condition of continuing hypoxia, does an increase in the number of blood vessels develop. This often leads to the formation of hyperplasia of the blood vessels, the so-called children's hemangiomas.*

*This pathology is quite common, especially among fair-skinned children, which makes its study, in particular the factors that cause this pathology, relevant today.*

**Key words:** hypoxia, stress, hyperplasia of blood vessels, childhood hemangiomas, congenital malformations, embryogenesis

Received: 16.09.2021  
Accepted: 31.01.2022  
Published: 21.03.2022

**For citation:** Bychkova I.Yu., Abduvosidov Kh.A., Roginskiy V.V. The role of hypoxia in the pathogenesis of congenital hyperplasia of blood vessels in the head and neck in children (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 37-47. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.5

По данным литературы, от 2,5 до 5,5 % детей рождаются с различными аномалиями и пороками развития. В их возникновении наибольшее значение имеют причины, связанные с неблагоприятными факторами внешней среды, нарушениями экологического баланса [1–7]. По данным ВОЗ, ежегодно до 3,2 млн детей рождается с инвалидностью, обусловленной врождёнными пороками развития [8].

Патология кровеносных сосудов головы и шеи представляет собой одну из самых распространённых групп поражений мягких тканей и костей данных областей [9]. В частности, к ним относится гиперплазия кровеносных сосудов (ГКС) – термин введён В.В. Рогинским и соавт. в 2011 г. [10, 11]. Ранее эта патология упоминалась в литературе как детская гемангиома [9, 10, 11]. Характерными признаками для ГКС являются реактивный опухолеподобный рост ткани за счёт пролиферации клеток эндотелия капилляров, инволюция на определённом этапе [9]. Развивается она на фоне гипоксии, являющейся одним из негативных воздействий во время эмбрионального (зародышевого) и фетального (плодного) периодов. Об этом свидетельствует теория тканевой гипоксии, согласно которой из-за недостаточности механизмов компенсации пониженного уровня кислорода в тканях возникают изменения процессов окислительного фосфорилирования и продукции АТФ [9, 11]. Поэтому рассмотрение происходящих морфофизиологических процессов при гипоксии во внутриутробном периоде жизни является актуальным на сегодняшний день.

В литературе отмечается существование ряда стрессовых факторов, влияющих на развивающийся эмбрион и плод тем или иным путём. «Стресс» в переводе с латинского языка означает «напряжение». Он является важным компонентом приспособления любого живого организма к постоянно изменяющимся условиям обитания и жизнедеятельности, помогает сохранить и поддерживать гомеостаз в организме, являясь его неспецифической реакцией на влияние различного рода факторов окружающей среды [2, 12].

По мнению ряда авторов, одним из распространённых последствий влияния стрессовых негативных факторов является гипоксия, которая приводит к аномалиям и порокам внутриутробного развития, может инициировать развитие и усугублять течение ряда заболеваний в том числе ГКС [5, 13, 14, 15].

ГКС является одним из самых часто встречающихся заболеваний системы кровеносных сосудов у детей. По данным литературы, в популяции недоношенных новорождённых детей ГКС встречается в соотношении 1 : 10, а в общей популяции новорождённых – в соотношении 1 : 100, при этом наиболее часто (в 68–80 % случаев) они локализуются в области головы [10, 11, 16, 17].

Гипоксия эмбриона, а затем и плода человека – после 8-й недели беременности, во всех трёх триместрах – может нарушать нормальное течение беременности и родов, вести к развитию патологии плода и новорождённого [3, 18].

Гипоксия – патологический процесс, возникающий и прогрессирующий в ответ на недостаток кислорода

в тканях организма или из-за проблем, связанных с вовлечением кислорода тканями в механизм биологического окисления [5, 11, 19, 20]. Особо важным считается тот факт, что гипоксия относится к одним из самых опасных факторов, наносящих непоправимый вред организму [2, 7, 21, 22]. «Гипоксия плода» и «асфиксия новорождённого» – патологические состояния, характеризующиеся рядом биохимических, гемодинамических и клинических нарушений, появляющихся и прогрессирующих в живом организме под воздействием острого или хронического недостатка кислорода. Это приводит к неминимуму развитию ацидоза, связанного с обменом веществ и энергии [2, 13, 14, 21]. Многие авторы говорят о многообразии последствий гипоксии, в то время как А.К. Ткаченко (2006) сводит действие гипоксии только до поломки какого-то одного механизма метаболизма [2, 13, 19, 21].

А.К. Ткаченко (2006), автор солидного издания, рассуждает о том, что понятия «гипоксия плода» и «асфиксия новорождённого» с точки зрения общеклинической медицинской практики акушеров-гинекологов и неонатологов – аналогичные понятия. Но их нельзя смешивать, т. к. это два совершенно разных состояния, происходящие на различные периоды онтогенеза. В первом случае развитие плода напрямую зависит от состояния матери. Во втором, новорождённый – самостоятельный живой организм и негативные факторы внешней среды действуют непосредственно на него, а не опосредованно через связь «мать – плод».

Причины развития гипоксии многообразны: недостаток кислорода во внешней среде; чрезмерная физическая активность; проблемы и сбои в работе систем переноса и удаления кислорода. Всё это приводит к уменьшению уровня парциального давления кислорода на различных этапах его транспортировки. Чем медленнее развивается состояние гипоксии, тем больше адаптивных механизмов способно развиться в ответ на стресс [2, 19]. При гипоксии отмечается перестройка микросудистого русла и его регуляции [2, 11, 14]. В литературе приводятся схемы и объяснения механизмов того, какой каскад реакций «запускает» гипоксия. В самом начале под её воздействием организм пытается компенсировать недостаток кислорода учащённым сердцебиением – тахикардией. Далее, в случае продолжающегося кислородного голодания тканей, местно отмечается расширение сосудов. Итогом безуспешности первых двух звеньев цепи служит третья реакция организма – на участке тканей, испытывающих дефицит кислорода, регистрируется увеличение числа кровеносных сосудов. Это часто ведёт к формированию ГКС [9, 23]. Особенно интересными представляются сведения о неонатогенезе, который является главной составляющей развития ГКС.

Выделяется острая и хроническая гипоксии новорождённых. Острая или молниеносная гипоксия развивается всегда при всех видах шока, острых кровопотерях, значительных физических перегрузках. Её развитие может длиться в течение нескольких десятков секунд. Во внутриутробном периоде и у новорождённых она яв-

ляется следствием нарушений пуповинного кровообращения; может быть обусловлена поражениями головного мозга плода с угнетением дыхательного центра, либо его преждевременным возбуждением. В последнем случае внутриутробно плод совершает дыхательную деятельность с открытой голосовой щелью [2, 24, 25].

Острая гипоксия иногда возникает при родовой деятельности [15, 26, 27]. В этом случае предполагается развитие ГКС. Частота встречаемости в популяции человека составляет у новорождённых до 70 %. Стадию резидуальных проявлений клинически диагностируют ближе к концу первого года жизни. Однако в 50 % случаев на задней поверхности шеи остаются заметные проявления ГКС, что говорит о её неполной инволюции [11, 28, 29].

Для данной патологии характерны как одиночные, так и множественные поражения в челюстно-лицевой области. Последнее встречается чаще [9]. Они локализируются в зоне слияния эмбриональных бугров, в месте расположения жаберных щелей. К таким зонам относят веки, уши, корень носа, щеки, губы, а также подглазничные, носо-щёчные и околоушно-жевательные области [28, 30].

В челюстно-лицевой области наиболее сложная анатомия в связи с наибольшим количеством эмбриональных бугров на единицу ткани, что является объяснением типичной локализации ГКС.

Другой зоной локализации могут быть периферические части бугров (например, кончик носа). Периферические отделы бугров являются наиболее активно развивающейся зоной, обеспечивающей их рост и слияние. Этим обусловлено то, что периферическая зона эмбриональных бугров является наиболее чувствительной к гипоксии и именно в ней можно ожидать развитие реактивной ГКС, направленной на компенсацию дефицита кислорода [30].

К развитию интранатальной гипоксии, по данным литературы, могут приводить следующие факторы:

- излитие околоплодных вод произошло более, чем за 12 ч до рождения ребёнка;
- разрыв матки;
- хирургическое родоразрешение путём кесарева сечения;
- тазовое, ягодичное или иное патологическое (не головное) предлежание плода;
- преждевременные (до 40-й недели) или запоздалые (позднее 40-й недели) роды;
- роды, длящиеся не более четырёх часов, так называемые стремительные;
- предлежание плаценты, её ранее «старение» или преждевременная отслойка;
- нарушение родовой деятельности;
- острая гипоксия в родах у матери, вызванная какими-либо факторами;
- нарушение плацентарного кровотока, которое может быть результатом тугого обвития пуповины вокруг шеи плода, иногда многократным, или её истинными узлами, а также чрезмерно короткой или наоборот длинной пуповиной;
- нарушения и пороки развития органов (головной мозг, сердце, кровеносные сосуды), отвечающих

за транспортировку и регуляцию уровня кислорода в крови и тканях плода, а затем и новорождённого;

- применение у беременной женщины менее чем за 4 часа до рождения ребёнка наркотических анальгезирующих препаратов, НВПС и наркоза при хирургическом родоразрешении [7, 21, 22, 26, 31, 32].

Хроническая гипоксия наблюдается при заболеваниях органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, заболеваниях крови, печени, почек и эндокринной системы [24]. Она возникает в период перинатального развития (с 22-й недели беременности по 7-й день после рождения) по причине заболеваний матери или плода или нарушений маточно-плацентарного кровообращения. Постепенное развитие хронической гипоксии плода длится недели, месяцы. Это даёт возможность ему выработать приспособительные механизмы и не приобретать грубые нарушения развития, связанные с умеренным отсутствием кислорода в тканях организма. Выраженная клиническая симптоматика в данном случае зачастую отсутствует. Тяжёлые поражения органов и систем плода могут развиваться в случае истощения ресурсов компенсаторных механизмов [2, 12, 24, 33]. Одним из способов приспособления в местах затруднения кровотока к тканям является образование новой коллатеральной сети для осуществления адекватного кровообращения [13, 19, 33]. Это в значительной степени объясняет развитие гиперплазии кровеносных сосудов.

К антенатальной или хронической гипоксии плода приводят три группы факторов. Они способствуют развитию гипоксии и гипоксемии беременной женщины за счёт нарушений маточно-плацентарного кровообращения и заболевания самого плода.

Первая группа:

- различные соматические заболевания будущей матери, проявляющиеся в тяжёлых формах;
- нерациональное питание, заключающееся в нехватке какого-либо из важных компонентов: углеводов, жиров и белков. Последние являются основным «строительным» компонентом тканей как для матери, так и для будущего ребёнка;
- курение как доказанный фактор развития хронической гипоксии;
- наркотическая и алкогольная зависимости;
- неблагоприятный экологический «фон»;
- анемия беременных различного генеза.

Вторая группа:

- беременность, длящаяся более 42 недель;
- тяжело протекающие и длительные токсикозы (преэклампсия, эклампсия) III триместра у беременной;
- различного рода аномалии плаценты и пуповины;
- количество плодов, одновременно находящихся в матке, 2 и более;
- угроза выкидыша в I триместре;
- различные инфекционные заболевания во II и III триместре;
- экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

Третья группа:

- пороки развития и патологии, заболевания плода [6, 13, 19, 21, 26, 34, 35].

Недостаточность фетоплацентарного комплекса – доказанный фактор, приводящий к появлению и прогрессированию как острой, так и хронической гипоксии плода. Она подразделяется на первичную, к которой приводят аномалии развития плаценты (аномальное прикрепление, отслойка и др.), и вторичную, которая возникает на фоне токсикоза беременной, сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Также причиной гипоксии плода может являться нефропатия при сформированной плаценте. Первичная формируется до 16-й недели – в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации; вторичная – после [21, 26].

По распространённости гипоксия может быть местной и общей. Местная гипоксия проявляется при венозной гиперемии и ишемии. Общая делится на экзогенную (нормобарическую и гипобарическую) и эндогенную, которая встречается при внутриутробном развитии. Частным случаем проявления влияния местной гипоксии в 2–3 % и до 10 % случаев является развитие ГКС [10, 11]. Как описывают авторы, она может возникать внутриутробно (реже) или в течение 1 месяца после рождения. Развитие ГКС проходит 5 стадий: первичных проявлений, активного роста, начала инволюции, стадию выраженной инволюции, резидуальных проявлений [9, 10, 17, 36].

Выделяют 4 типа внутриутробной гипоксии:

1. Гипоксическая (экзогенная) – возникает при недостаточном насыщении плода кислородом.
2. Гемическая – связана с нарушениями в системе крови, вследствие падения уровня гемоглобина в крови и уменьшения кислородной ёмкости крови [2, 13, 37]. Гемическая гипоксия бывает анемической и обусловленной инактивацией гемоглобина, например, образование карбоксигемоглобина [19, 37].
3. Циркуляторной гипоксией считается та, что обусловлена замедлением кровотока.
4. Тканевая – развивается вследствие нарушения обменных процессов, преимущественно окислительных, в тканях или связана с дефицитом ферментов.

При гипоксии новорождённых поражается весь организм с развитием нарушений гемодинамики как местно, так и на системном уровне [2, 37]. Это объясняет развитие системной и локальной ГКС.

Имеются исследования, в которых отмечается, что во время развития плаценты гипоксия поддерживает пролиферацию трофобластов. Приводятся данные, что большинство повреждающих факторов в антенатальном периоде, особенно с 6-го месяца беременности, реализуют свой негативный эффект в системе «мать – плацента – плод» через гипоксию [2, 37]. Это связано с тем, что плод с 6-го месяца беременности имеет кровяной тип питания, на 2–3-м месяцах беременности – ликворный, на 4–5-м месяцах беременности – ликворно-кровяной тип питания [2, 21]. Следовательно, роль эритроцитов и гемоглобина во внутриутробном развитии особенно важна для насыщения тканей кислородом с 21–24-й по 38–40-ю недели беременности [13, 19, 37]. В литературе отмечен важный факт: внутриутробная гипоксия – неспецифическое проявление позднего токсикоза [2,

13]. Отсюда становится понятной возможность рождения ребёнка со сформированным очагом ГКС [38, 39, 40].

Некоторые авторы указывают на то, что воздействие гипоксии оказывает влияние как на формирующийся организм плода во время беременности, так и на развитие ребёнка в постнатальном периоде [13, 41].

На фоне гипоксии у абортированных эмбрионов человека I триместра беременности отмечается значительное преобладание плотности расположения париетальных кровеносных сосудов над базальными [19]. Ряд авторов считают, что нарушение процессов обмена в отдельных клетках тканей могут приводить к патологии целых органов. Преимущественно развивается их дистрофия на фоне постоянной гипоксии [13, 21, 42]. Далее следуют различного рода нарушения метаболизма, негативно влияющие на формирование отдельных органов и систем, в т. ч. и *на* ангиогенез.

Есть утверждения, что недостаточно активный процесс окислительного фосфорилирования, проходящий в митохондриях и, как следствие, недостаточность АТФ приводят к развитию гипоксических состояний [21, 42]. Ишемия и ацидоз индуцируют синтез эндотелина-1 (ЭТ-1) – маркера хронической внутриутробной гипоксии, которая обуславливает развитие различного рода нарушений. Например, врождённых пороков развития сердечно-сосудистой системы. ЭТ-1 – необходимое звено в механизмах развития постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорождённых [2, 33, 41].

Доказано, что курение беременной женщины крайне негативно влияет на развивающийся внутриутробно организм ребёнка. Причиной этому служит сужение просвета сосудов матки за счёт спазма, который длится около 20–30 минут после одной выкуренной сигареты. В плазме крови плода определяется увеличение токсических веществ [19, 21].

Компенсаторные реакции и механизмы возникают в ответ на гипоксию. Приспособление к постоянно низкому уровню кислорода в тканях – это сформировавшаяся в ходе эволюции адекватная реакция организма. Она необходима для сохранения и поддержания гомеостаза, осуществления нормальной (или близко к таковой) жизнедеятельности, когда уровень кислорода недостаточно высок или отмечается его недостаток [19, 21, 43]. Таким образом становится понятным механизм развития ГКС.

Имеется две фазы в адаптации организма к гипоксии: индукции и формирования геном-зависимых реакций долгосрочной адаптации. Первая – механизмы, обеспечивающие формирование срочной защитной реакции организма; вторая формируется при длительном или многократном гипоксическом воздействии на организм [19].

Изменение функционирования эндотелия можно расценивать как один из приспособительных механизмов сосудистой системы в ответ на действие гипоксии на организм. «Активированный» дефицитом кислорода эндотелий показывает устойчивость к воздействию различного рода повреждающих факторов. В плазме крови можно обнаружить следующие факторы транскрип-

ции (HIF, hypoxia-inducible factor) – HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  [18, 19, 27, 32, 33, 37, 44, 45, 46], которые имеют ведущее значение среди прочих транскрипционных регуляторов генов млекопитающих, отвечающих за реакцию на гипоксию. Без HIF невозможно развитие ответных механизмов организма на гипоксию. Однако HIF могут стать причиной возникновения дисфункциональных нарушений эндотелия. Гипоксия является ведущим провоцирующим фактором для активации образования новых сосудов как при физиологических, так и при патологических состояниях [32, 44, 47]. Фактор HIF-1 $\alpha$  необходим для закладки основы длительной адаптации к условиям дефицита кислорода и стимулирует ангиогенез [15, 32, 41, 46]. Увеличивающийся в плазме крови показатель HIF-1 $\alpha$  ведёт к повышению экспрессии генов, ответственных за приспособляемость клетки к условиям недостатка кислорода и активации эритропоэза, ангиогенеза, т. к. HIF-1 $\alpha$  воздействует непосредственно на ген фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [15, 18, 22, 32, 46]. HIF является регулятором сохранения и поддержания кислородного постоянства в нормальных условиях: служит фактором антиапоптоза и участвует в эмбриогенезе [19]. Доказательством этого являются сведения о пролиферации эндотелия в случаях возникновения гиперплазии кровеносных сосудов. Ведущий фактор в развитии ГКС – пролиферация эндотелия [22, 36, 44, 48]. HIF-1 необходим для сохранения выживаемости мезенхимальных клеток во время эмбрионального развития, особенно в случае развития гипоксии. В случае дефицита HIF-1 эмбрионы в условиях дефицита кислорода умирают примерно в середине беременности, демонстрируя сердечно-сосудистые пороки развития [46].

Также HIF-1 включается в регуляцию такого биологического процесса, как глюкозный метаболизм, напрямую участвуя в регуляции транспортера глюкозы 1 (glucose transporter-1, GLUT-1): отвечает за повышение его экспрессии [49, 50]. Доказано, что высокая эндотелиальная иммунореактивность в отношении белка-переносчика глюкозы эритроцитарного типа GLUT-1 является специфической особенностью ГКС на всех стадиях развития этих поражений. Высокая экспрессия GLUT-1 отражает митотически активный эндотелий [51, 52].

HIF-1 $\alpha$  участвует в формировании не только долгосрочной, но и срочной адаптации к гипоксии [19]. Таким образом, HIF-1 представляет собой звено между кислород-чувствительными и эффекторными участками в клетке локально и на системном уровнях [46]. Эти результаты ясно демонстрируют центральную роль HIF-1 в адаптации к гипоксии на клеточном и системном уровнях.

HIF-2 участвует в ремоделировании первичной сосудистой сети [46]. Приспособительные механизмы эндотелия, включающие в себя выработку биологически активных веществ, имеют важное значение для контроля метаболизма клеточных элементов кровеносного сосуда и их деления. Обуславливают адекватное взаимодействие между стенкой кровеносного сосуда и компонентами плазмы крови [20, 47]. В условиях недостатка кислорода меняется выработка эндотелиальных факторов:

оксид азота, аденозин, эндотелин, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor). Они участвуют в приспособлении сердечно-сосудистой системы к негативным условиям [19, 20, 22, 47]. VEGF является регулятором роста сосудов и их регрессии. Действует как фактор «выживания» эндотелия, защищая эндотелиальные клетки от апоптоза [19, 48]. Кроме того, гипоксия способствует активному ангиогенезу [47]. Этот фактор многократно подтверждён клиническими исследованиями ГКС [11, 17, 53].

Воздействие антенатальной гипоксии приводит к перестройке имеющихся кровеносных сосудов и появлению новых. Увеличивается выработка клетками эндотелия эластина, фибронектина, ламинина. Уменьшается продукция протеингликанов и веществ, подавляющих рост гладкомышечных клеток. Это ведёт к увеличенной пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [47]. Имеются сообщения о том, что в развитии ГКС имеет значение не только пролиферация эндотелия, но и всех элементов сосудистой стенки [16, 38, 43, 44, 47].

Нарушенные процессы микроциркуляции на фоне гипоксии, а также развитие аномалий в центральной и периферической гемодинамиках приводят к гипоксии в тканях у плода [2, 3, 13, 21, 33, 41].

По данным А.К. Ткаченко (2006), продолжением гипоксии, начавшейся и развивавшейся во внутриутробном периоде, является асфиксия, регистрируемая у новорождённых [21]. Однако автор доказательств своей точки зрения не приводит.

Недостаточный уровень кислорода в ранние сроки эмбрионального развития человека ведёт к внутриутробной задержке развития плода, а также к рождению недоношенных и маловесных детей [13, 19, 21]. Некоторые авторы утверждают, что у детей, перенёвших гипоксию внутриутробно и в раннем периоде новорожденности, клинически определяется задержка роста, дефицит массы тела по сравнению с возрастными нормами. Это увеличивает риски возникновения ГКС. Кроме того, отмечаются патологии, связанные с нарушением в строении и функционировании головного мозга; пороки сердца и лёгких [3, 18, 19, 25]. Ряд авторов в своих работах указывают, что следствием влияния интранатальной гипоксии, даже не более 1 раза, на новорождённых детей будут следующие патологические изменения: ультраструктурные аномалии кровеносных сосудов. Их можно отметить уже через 4 часа и далее в течение 3 месяцев. Установлено, что поражения сердечно-сосудистой системы чаще встречаются и клинически тяжелее протекают при длительной внутриутробной гипоксии или выраженных формах асфиксии [2, 32].

Некоторые авторы в своих работах указывают, что у детей, умерших от синдрома внезапной детской смерти, в анамнезе имелось негативное влияние на организм дефицита кислорода чаще, нежели у детей, скончавшихся от других причин [2, 13]. В мировом медицинском сообществе отмечается уменьшение смертности детей в возрасте до 5 лет. Исключение составляют страны Африки, где каждый 13-й ребёнок умирает, не дожив

до пятого года жизни. Это в 14 раз выше, чем в экономически и индустриально развитых странах [8].

Считается, что среди причин перинатальной гибели плодов и новорождённых на 1-е место (со значением около 50 % всех смертей данного периода) выходит недоношенность. Второе место занимает гипоксия плода. Третье место занимают врождённые пороки развития различных органов и систем и инфекционные заболевания. Внутриутробная гипоксия является довольно распространённой причиной гибели плода. Это связано с тем, что дефицит кислорода у него тесно связан с нарушением процессов его жизнедеятельности [13].

В ряде исследований указывается, что частыми причинами перинатальных смертей (20–50 %) служат внутриутробная гипоксия плода и гипоксия в родах. В 59 % гипоксия, возникшая внутриутробно, является причиной мертворождений [2, 21, 41]. В 72 %, по данным литературы, дефицит кислорода и удушение являются одними из ведущих причин гибели плода в родах или раннем периоде новорожденности (до 7 дней жизни) [21].

Следовательно, гипоксия является результатом действия стрессовых факторов, негативно влияющих на формирующийся эмбрион и плод. Она может приводить к гибели плода или новорождённого ввиду развития несовместимых с жизнью нарушений. В результате воздействия гипоксии «включаются» различные приспособительные морфофункциональные механизмы, вследствие чего происходят анатомические изменения, приводящие к врождённым аномалиям и порокам, ухудшающим качество жизни детей. Влияние гипоксии на развитие различных патологических состояний оценивается весьма различно, и многообразие этих состояний не вызывает сомнений. В данном анализе литературы сделана попытка оценить влияние гипоксии на одну из самых частых врождённых патологий, неоднозначно трактуемых в литературе как гиперплазия кровеносных сосудов.

Таким образом, проведённый анализ данных литературы показывает негативное влияние гипоксии на многие морфофизиологические процессы жизнедеятельности организма, в том числе воздействие на активный ангиогенез, биохимические факторы и процессы, которые ему предшествуют. Ангиогенез – это основной механизм развития гиперплазии кровеносных сосудов.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Агарков В.И., Доценко Т.М., Штерляев Л.В. Влияние атмосферных загрязнений на врождённые пороки развития. *Гигиена и санитария*. 1991; 12: 41-43.
2. Балан П.В. *Острая гипобарическая гипоксия в постнатальном периоде: влияние регуляторных пептидов*: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М.; 1999.
3. Семёнов Х.Х., Каркищенко Н.Н., Матвеев Е.Л., Капаназе Г.Д. Влияние острой гипобарической гипоксии на репродуктивную функцию лабораторных крыс и мышей. Сообщение 1: Исследование последствий воздействия острой гипобарической гипоксии на стадии раннего органогенеза на жизнеспособность эмбрионов у самок крыс и мышей. *Биомедицина*. 2012; 3: 73-78.
4. Сосин Д.В. *Селеносодержащие металлокомплексные соединения при острой экзогенной гипоксии*: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб.; 2015.
5. Стасюк О.Н., Альфонсова Е.В., Авсеенко Н.Д. Экспериментальное исследование влияния дефицита кислорода на кислотно-основное состояние. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 6: 59.
6. Шабалов Н.П. *Неонатология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
7. Чуйкин С.В., Топольницкий О.З. *Лечение врождённой расщелины губы и нёба*. М.: Московский Издательский Дом; 2017.
8. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ. Документационный центр Всемирной организации здравоохранения. *Информационный бюллетень. Социальные аспекты здоровья населения*. 2020; 66(1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voz-informatsionnyy-bulleten-fevral-2020/viewer> [дата доступа: 16.09.2021].
9. Рогинский В.В. *Прощай, гемангиома! Новый взгляд*. М.: Либри плюс; 2020.
10. Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорян А.С., Соколов Ю.Ю., Солдатский Ю.Л., Ковязин В.А. Гиперплазия кровеносных сосудов (так называемые врождённые и инфантильные гемангиомы): биологическая сущность и тактика лечения. *Материалы VI съезда детских онкологов с международным участием*. 2015; 3(2): 323-324.
11. Рыжов Р.В. *Сравнительная оценка методов диагностики сосудистых поражений головы и шеи у детей*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2016.
12. Васендин Д.В. Особенности структурных изменений в тимусе при повреждающих воздействиях (обзор литературы). *Учёные записки Петрозаводского Государственного Университета*. 2014; 2: 59-64.
13. Кузнецов П.А., Козлов П.В. Гипоксия плода и асфиксия новорождённого. *Лечебное дело*. 2017; 4: 9-15.
14. Маслова В.М. *Острая гипоксия в период прогестации у крыс и её влияние на развитие потомства: Пептидергическая коррекция*: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М.; 2002.
15. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Ингибиторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2014; 1(13): 40-45.
16. Пальтова С.Ю. *Клинико-лучевая и морфологическая характеристика патологических образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области у детей и их диагностика*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
17. Репина Э.А. *Тактика лечения детей с гиперплазией кровеносных сосудов в челюстно-лицевой области и шеи*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2013.
18. Gu YiZh, Hogenesch J, Bradfield C. The PAS superfamily: Sensors of environmental and developmental signals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000; 40: 519-561. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.40.1.519
19. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции. *Патогенез*. 2011; 3(9): 4-14.

20. Макаренко В.В. *Роль эндотелия в механизмах ответа на прерывистую нормобарическую гипоксию*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул; 2009.
21. Ткаченко А.К. *Асфиксия новорождённых. Перинатальная патология нервной системы*. Минск: Белорусский государственный медицинский университет; 2006.
22. Liu ZhJ, Shirakawa T, Li Y, Soma A, Oka M, Dotto P, et al. Regulation of Notch1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells: Implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis. *Mol Cell Biol*. 2003; 23(1): 14-25. doi: 10.1128/MCB.23.1.14-25.2003
23. Гридин Л.А. Современные представления о физиологических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии. *Скорая медицинская помощь. Аспекты оказания экстренной помощи на догоспитальном этапе для врачей скорой медицинской помощи, других специальностей неотложной медицины*. 2016. URL: <http://www.ambu03.ru/sovremennye-predstavleniya-o-fiziologicheskikh-effektax-dejstviya-gipoksii-i-giperkapnii/> [дата доступа: 16.09.2021].
24. Малкова Я.Г., Кальченко Г.П. Использование различных моделей гипоксии в экспериментальной фармакологии. *Молодой учёный*. 2010; 3(14): 318-319.
25. Набиева Т.Н. Неврологические последствия перинатальной асфиксии у детей дошкольного возраста. *Успехи физиологических наук*. 2009; 2(40): 72-77.
26. Цой Е.Г. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на постнатальную адаптацию у новорождённых и методы коррекции. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2004; 2(17): 14-19.
27. Bruick R, McKnight S. A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science*. 2001; 294(5545): 1337-1340. doi: 10.1126/science.1066373
28. Holmdahl K. Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants. *Acta Paediatrica*. 1955; 44(4): 370-379. doi: 10.1111/j.1651-2227.1955.tb04151.x
29. Weinsheimer S, Kim H, Pawlikowska L, Chen Y, Lawton MT, Sidney Stephen, et al. EPHB4 gene polymorphisms and risk of intracranial hemorrhage in patients with brain arteriovenous malformations. *Circ Cardiovasc Genetics*. 2009; 2(5): 476-482. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.883595
30. Кузьменкова Л.О. *Диагностика и клинико-морфологическая характеристика гиперплазии кровеносных сосудов у детей в челюстно-лицевой области и шеи*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013.
31. Хузиханов Ф.В., Шаяхметова Р.Р., Валиев Р.И. Влияние различных факторов на формирование заболеваний у детей, рождённых путём кесарева сечения. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25086> [дата доступа: 16.09.2021].
32. Stroka D, Burkhardt T, Desbaillets I, Wenger R, Neil D, Bauer C, et al. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J*. 2001; 15 (13): 2445-2453. doi: 10.1096/fj.01-0125com
33. Lando D, Gorman J, Whitelaw M, Peet D. Oxygen-dependent regulation of hypoxia-inducible factors by prolyl and asparaginyl hydroxylation. *Eur J Biochem*. 2003; 270(5): 781-790. doi: 10.1046/j.1432-1033.2003.03445.x
34. *Клинический протокол медицинской помощи при сосудистых образованиях и мальформациях лица и шеи*. М.; 2014.
35. Чуйкин С.В., Персин Л.С., Давлетшин Н.А. *Врождённая расщелина верхней губы и нёба*. М.: Медицинское информационное агентство; 2008.
36. Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорьян А.С., Соколов Ю.Ю., Солдатский Ю.Л., Ковязин В.В. Образование кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей – новый взгляд. *Стоматология*. 2011; 4(90): 71-76.
37. Лабынцева О.М. *Комбинированное воздействие нормобарической гипоксии и импульсного магнитного поля на неспецифическую резистентность и устойчивость организма крыс к острой гипоксической гипоксии*: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Н. Новгород; 2008.
38. Надточий А.Г., Рогинский В.В., Григорьян А.С., Ковязин А.В. Размышления о биологической сущности инфантильных гемангиом. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011; 6: 72-82.
39. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *Color atlas of vascular tumors and vascular malformations*. 2007. URL: <https://www.cambridge.org/core/books/color-atlas-of-vascular-tumors-and-vascular-malformations/introduction-issva-classification/D60B8B3CD-6C39240CF804EF90086D718> [дата доступа: 16.09.2021].
40. Blei F. Nomenclature of vascular anomalies: Evolution to the ISSVA 2018 classification system. In: Trenor III C, Adams D. (eds). *Vascular anomalies*. Springer, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-25624-1\_1
41. Пронина О.А. *Развитие детей, перенёсших острую и хроническую гипоксию*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж; 2009.
42. Li J, Shah A. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287(5): 1014-1030. doi: 10.1152/ajpregu.00124.2004
43. Бычкова И.Ю., Рогинский В.В. Морфология кровеносного русла во внутриутробном периоде. *Современные проблемы морфологии: Материалы научной конференции, посвящённой памяти академика РАН, профессора Льва Львовича Колесникова*. 2020: 33-35.
44. Логинова Н.П., Четверных В.А., Хромцова Г.А., Даракчан Г.А. Влияние гипоксии на процесс васкулогенеза в тимусах у детей первого года жизни. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22292> [дата доступа: 16.09.2021].
45. Semenza GL. Hydroxylation of HIF-1: Oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda)*. 2004; 19: 176-182. doi: 10.1152/physiol.00001.2004
46. Wenger R. Cellular adaptation to hypoxia: O<sub>2</sub>-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O<sub>2</sub>-regulated gene expression. *FASEB J*. 2002; 16(10): 1151-1162. doi: 10.1096/fj.01-0944rev
47. Замечник Т.В., Рогова Л.Н. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 2(XIX): 393.
48. Grosjean J, Kiriakidis S, Reilly K, Feldmann M, Paleolog E. Vascular endothelial growth factor signalling in endothelial cell survival: A role for NFκB. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 340(3): 984-994. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.12.095
49. Левина А.А., Макешова А.Б., Мамукова Ю.И., Романова Е.А., Сергеева А.И., Казюкова Т.В. Регуляция гомеостаза

кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF) и его значение в гомеостазе кислорода. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009; 89(4): 92-97.

50. Yoon D, Pastore D, Divoky V, Liu E, Mlodnicka AE, Rainey K, et al. Hypoxia-inducible factor 1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse development. *J Biol Chem*. 2006; 281(35): 25703-25711. doi: 10.1074/jbc.M602329200

51. Нарбутов А.Г. *Комплексный подход в диагностике и лечении доброкачественных гиперваскулярных образований печени у детей*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2019.

52. North P, Waner M, Mizeracki A, Mihm M. Jr. GLUT1: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Human pathology*. 2000; 31(1): 11-22. doi: 10.1016/S0046-8177(00)80192-6

53. Захарова И.Н., Котлукова Н.П., Рогинский В.В., Соколов Ю.Ю., Зайцева О.В., Майкова И.Д. и др. Что нужно знать педиатру о младенческих гемангиомах. *Медицинский совет*. 2016; 16: 32-37. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-32-37

## REFERENCES

1. Agarkov VI, Dotsenko TM, Shterliaev LV. Impact of atmospheric pollution on congenital malformations. *Hygiene and Sanitation*. 1991; 12: 41-43. (In Russ.).

2. Balan PV. *Acute hypobaric hypoxia in the postnatal period: the effect of regulatory peptides*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 1999. (In Russ.).

3. Semenov KhKh, Karkishchenko NN, Matveenko EL, Kapnadze GD. Influence of acute hypobaric hypoxia on the reproductive function of laboratory rats and mice. Message 1: Investigation of the effects of acute hypobaric hypoxia at the stage of early organogenesis on the viability of embryos in female rats and mice. *Journal of Biomedicine*. 2012; 3: 73-78. (In Russ.).

4. Sosin DV. *Selenium-containing metal complex compounds in acute exogenous hypoxia*: Abstract of the Dissertation of Dr. Sc. (Med.). Saint Petersburg; 2015. (In Russ.).

5. Stasiuk ON, Alfonsova EV, Avseenko ND. Experimental study of the effect of oxygen deficiency on the acid-base state. *Modern Problems of Science and Education*. 2016; 6: 59. (In Russ.).

6. Shabalov NP. *Neonatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).

7. Chuykin SV, Topolnitskiy OZ. *Treatment of congenital cleft lip and palate*. Moscow: Moskovskiy izdatel'skiy dom; 2017. (In Russ.).

8. Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care. Documentation Center of the World Health Organization. News bulletin. *Social aspects of population health*. 2020; 66(1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voz-informatsionnyy-byulleten-fevral-2020/viewer> [date of access: 16.09.2021]. (In Russ.).

9. Roginskiy VV. *Farewell, hemangioma! A new point of view*. Moscow: Moskva Libri plyus; 2020. (In Russ.).

10. Roginskiy VV, Nadtochiy AG, Grigorian AS, Sokolov YuYu, Soldatskiy YuL, Koviazin VA. Hyperplasia of blood vessels (the so-called congenital and infantile hemangiomas): Biological essence and treatment tactics. *Materialy VI s'ezda detskikh onkologov s mezhdunarodnym uchastiem*. 2015; 3(2): 323-324. (In Russ.).

11. Ryzhov RV. *Comparative evaluation of methods for diagnosing vascular lesions of the head and neck in children*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 2016. (In Russ.).

12. Vasendin DV. Features of structural changes in the thymus under damaging effects (literature review). *Proceedings of Petrozavodsk State University*. 2014; 2: 59-64 (In Russ.).

13. Kuznetsov PA, Kozlov PV. Fetal hypoxia and neonatal asphyxia. *Lechebnoe delo*. 2017; 4: 9-15. (In Russ.).

14. Maslova VM. *Acute hypoxia during progestation in rats and its effect on the development of offspring: Peptidergic correction*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Biol.). Moscow; 2002. (In Russ.)

15. Novikov VE, Levchenkova OS. Inhibitors of the regulatory factor of adaptation to hypoxia. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2014; 1(13): 40-45. (In Russ.).

16. Paltova SYu. *Clinical and radiological and morphological characteristics of pathological formations from the blood vessels of the maxillofacial region in children and their diagnosis*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 2010. (In Russ.).

17. Repina EA. *Tactics of treatment of children with hyperplasia of blood vessels in the maxillofacial region and neck*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Nizhniy Novgorod; 2013. (In Russ.).

18. Gu YiZh, Hogenesch J, Bradfield C. The PAS superfamily: Sensors of environmental and developmental signals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000; 40: 519-561. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.40.1.519

19. Lukianova LD, Kirova Yul, Sukoian GV. New about the signaling mechanisms of adaptation to hypoxia and their role in systemic regulation. *Pathogenesis*. 2011; 3(9): 4-14. (In Russ.).

20. Makarenko VV. *The role of the endothelium in the mechanisms of response to intermittent normobaric hypoxia*. Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Barnaul; 2009. (In Russ.).

21. Tkachenko AK. *Asphyxia of newborns. Perinatal pathology of the nervous system*. Minsk: Belorusskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2006. (In Russ.).

22. Liu ZhJ, Shirakawa T, Li Y, Soma A, Oka M, Dotto P, et al. Regulation of Notch1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells: Implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis. *Mol Cell Biol*. 2003; 23(1): 14-25. doi: 10.1128/MCB.23.1.14-25.2003

23. Gridin LA. Modern ideas about the physiological effects of hypoxia and hypercapnia. *Skoraya meditsinskaya pomoshch': Aspekty okazaniya ekstrennoy pomoshchi na dogospital'nom etape dlya vrachey skoroy meditsinskoy pomoshchi, drugikh spetsial'nostey neotlozhnoy meditsiny*. 2016. URL: <http://www.ambu03.ru/sovremennye-predstavleniya-o-fiziologicheskix-effektax-dejstviya-gipoksii-i-giperkapnii/> [date of access: 16.09.2021]. (In Russ.).

24. Malkova YaG, Kalchenko GP. The use of various models of hypoxia in experimental pharmacology. *Molodoy uchenyy*. 2010; 3(14): 318-319. (In Russ.).

25. Nabieva TN. Neurological consequences of perinatal asphyxia in preschool children. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2009; 2(40): 72-77. (In Russ.).

26. Tsoy EG. Influence of chronic intrauterine hypoxia on postnatal adaptation in newborns and methods of correction. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2004; 2(17): 14-19. (In Russ.).

27. Bruick R, McKnight S. A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science*. 2001; 294(5545): 1337-1340. doi: 10.1126/science.1066373
28. Holmdahl K. Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants. *Acta Paediatrica*. 1955; 44(4): 370-379. doi: 10.1111/j.1651-2227.1955.tb04151.x
29. Weinsheimer S, Kim H, Pawlikowska L, Chen Y, Lawton MT, Sidney Stephen, et al. EPHB4 gene polymorphisms and risk of intracranial hemorrhage in patients with brain arteriovenous malformations. *Circ Cardiovasc Genetics*. 2009; 2(5): 476-482. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.883595
30. Kuzmenkova LO. *Diagnosis and clinical and morphological characteristics of vascular hyperplasia in children in the maxillofacial region and neck*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 2013. (In Russ.).
31. Khuzikhanov FV, Shayakhmetova RR, Valiev RI. The influence of various factors on the formation of diseases in children born by caesarean section. *Modern problems of science and education*. 2016; 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25086> [date of access: 16.09.2021]. (In Russ.).
32. Stroka D, Burkhardt T, Desbaillets I, Wenger R, Neil D, Bauer C, et al. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J*. 2001; 15 (13): 2445-2453. doi: 10.1096/fj.01-0125com
33. Lando D, Gorman J, Whitelaw M, Peet D. Oxygen-dependent regulation of hypoxia-inducible factors by prolyl and asparaginyl hydroxylation. *Eur J Biochem*. 2003; 270(5): 781-790. doi: 10.1046/j.1432-1033.2003.03445.x
34. *Clinical protocol for medical care for vascular formations and malformations of the face and neck*. Moscow; 2014. (In Russ.).
35. Chuykin SV, Persin LS, Davletshin NA. *Congenital cleft lip and palate*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008. (In Russ.).
36. Roginskiy VV, Nadtochiy AG, Grigorian AS, Sokolov YuYu, Soldatskii YuL, Koviiazin VV. Formations of blood vessels in the maxillofacial region and neck in children – a new look. *Stomatologiya*. 2011; 4(90): 71-76. (In Russ.).
37. Labyntseva OM. *Combined effect of normobaric hypoxia and pulsed magnetic field on nonspecific resistance and resistance of the rat organism to acute hypoxic hypoxia*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Biol.). Nizhniy Novgorod; 2008. (In Russ.).
38. Nadtochiy AG, Roginskiy VV, Grigorian AS, Koviiazin AV. Reflections on the biological essence of infantile hemangiomas. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2011; 6: 72-82. (In Russ.).
39. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *Color atlas of vascular tumors and vascular malformations*. 2007. URL: <https://www.cambridge.org/core/books/color-atlas-of-vascular-tumors-and-vascular-malformations/introduction-issva-classification/D60B8B3CD-6C39240CF804EF90086D718> [дата доступа: 16.09.2021].
40. Blei F. Nomenclature of vascular anomalies: Evolution to the ISSVA 2018 classification system. In: Trenor III C, Adams D. (eds). *Vascular anomalies*. Springer, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-25624-1\_1
41. Pronina OA. *The development of children who have undergone acute and chronic hypoxia*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Voronezh; 2009. (In Russ.).
42. Li J, Shah A. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287(5): 1014-1030. doi: 10.1152/ajpregu.00124.2004
43. Bychkova IYu, Roginskiy VV. Morphology of the bloodstream in the prenatal period. *Sovremennye problemy morfologii: materialy nauchnoy konferentsii, posvyashchennoy pamyati akademika RAN, professora L'va Lvovicha Kolesnikova*. 2020: 33-35. (In Russ.).
44. Loginova NP, Chetvernykh VA, Khromtsova GA, Darakchan GA. Influence of hypoxia on the process of vasculogenesis in the thymus in children of the first year of life. *Modern problems of science and education*. 2015; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22292> [date of access: 16.09.2021]. (In Russ.).
45. Semenza GL. Hydroxylation of HIF-1: Oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda)*. 2004; 19: 176-182. doi: 10.1152/physiol.00001.2004
46. Wenger R. Cellular adaptation to hypoxia: O<sub>2</sub>-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O<sub>2</sub>-regulated gene expression. *FASEB J*. 2002; 16(10): 1151-1162. doi: 10.1096/fj.01-0944rev
47. Zamechnik TV, Rogova LN. Hypoxia as a triggering factor in the development of endothelial dysfunction and inflammation of the vascular wall (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2012; 2(XIX): 393. (In Russ.).
48. Grosjean J, Kiriakidis S, Reilly K, Feldmann M, Paleolog E. Vascular endothelial growth factor signalling in endothelial cell survival: A role for NFκB. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 340(3): 984-994. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.12.095
49. Levina AA, Makeshova AB, Mamukova Yul, Romanova EA, Sergeeva AI, Kaziukova TV. Regulation of oxygen homeostasis. Hypoxia-induced factor (HIF) and its importance in oxygen homeostasis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2009; 89(4): 92-97. (In Russ.).
50. Yoon D, Pastore D, Divoky V, Liu E, Mlodnicka AE, Rainey K, et al. Hypoxia-inducible factor 1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse development. *J Biol Chem*. 2006; 281(35): 25703-25711. doi: 10.1074/jbc.M602329200
51. Narbutov AG. *An integrated approach in the diagnosis and treatment of benign hypervascular liver lesions in children*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 2019. (In Russ.).
52. North P, Waner M, Mizeracki A, Mihm M. Jr. GLUT1: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*. 2000; 31(1): 11-22. doi: 10.1016/s0046-8177(00)80192-6
53. Zakharova IN, Kotlukova NP, Roginskiy VV, Sokolov YuYu, Zaitseva OV, Maikova ID, et al. What the pediatrician should know about infantile hemangiomas. *Medical Council*. 2016; 16: 32-37. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-32-37

#### Сведения об авторах

**Бычкова Ирина Юрьевна** – соискатель учёной степени кандидата медицинских наук, ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, e-mail: [mana93@list.ru](mailto:mana93@list.ru), <http://orcid.org/0000-0003-0728-9831>

**Абдувосидов Хуршед Абдувохидович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии человека, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: [sogdiana99@gmail.com](mailto:sogdiana99@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-5655-338X>

**Рогинский Виталий Владиславович** – доктор медицинских наук, профессор клиники детской челюстно-лицевой хирургии, ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, e-mail: [vitarogiztveri@yandex.ru](mailto:vitarogiztveri@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0003-0549-855X>

**Information about the authors**

**Irina Yu. Bychkova** – Applicant for the Degree of Cand. Sc. (Med.), Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, e-mail: [mana93@list.ru](mailto:mana93@list.ru), <http://orcid.org/0000-0003-0728-9831>

**Khurshed A. Abduvosidov** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Human Physiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: [sogdiana99@gmail.com](mailto:sogdiana99@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-5655-338X>

**Vitaly V. Roginskiy** – Doc. Sc. (Med.), Professor of the Clinic for Pediatric Oral and Maxillofacial Surgery, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, e-mail: [vitarogiztveri@yandex.ru](mailto:vitarogiztveri@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0003-0549-855X>