

УДК 616-005.8:611.08:599.323

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-34-39



Особенности распределения HIF-1α- и HIF-2α-иммунопозитивных нейронов в коре головного мозга у старых крыс после экспериментального инфаркта миокарда

А.Е. Коцюба, В.М. Черток, Т.Е. Романова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: сравнительное изучение количественного содержания HIF-1α- и HIF-2α-иммунопозитивных нейронов в префронтальной коре головного мозга крыс в разные временные периоды развития экспериментального инфаркта миокарда (ИМ). **Материалы и методы.** Иммуногистохимическими методами изучали содержание HIF-1α- и HIF-2α-позитивных нейронов в коре головного мозга у крыс Вистар и через 15 и 30 и 45 суток после ИМ. **Результаты.** У крыс контрольной группы иммуногистохимический маркер HIF-1α и HIF-2α в префронтальной коре головного мозга определяется в небольшом количестве бледно окрашенных нейронов. На 15-е сутки после моделирования ИМ количество HIF-1α-позитивных нейронов увеличивается почти на треть, а на 30-е сутки достигает максимального уровня. На 45-е сутки количество HIF-1α-позитивных структур сокращается, но остается выше контрольного уровня, а маркированных HIF-2α в этот период достигает наибольших значений. **Заключение.** Несмотря на сходство молекулярной структуры HIF-1α и HIF-2α, каждый из факторов вызывает экспрессию различных генов и неодинаковую продолжительность адаптации нейронов префронтальной коры к постинфарктной гипоксии. HIF-1α, по-видимому, отвечает за формирование срочной адаптации нейронов коры мозга к гипоксии, HIF-2α – долговременной. В период наиболее выраженного снижения индукции HIF-1α в нейронах коры мозга наблюдается активация HIF-2α, что указывает на скоординированное по времени участие обоих протеинов в обеспечении системной реакции организма.

Ключевые слова: головной мозг, нейроны, HIF-1α и HIF-2α, экспериментальный инфаркт миокарда, крысы

Поступила в редакцию: 10.02.25. Получена после доработки: 12.02.25. Принята к публикации: 17.02.25

Для цитирования: Коцюба А.Е., Черток В.М., Романова Т.Е. Особенности распределения HIF-1α- и HIF-2α-иммунопозитивных нейронов в коре головного мозга у старых крыс после экспериментального инфаркта миокарда. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:34–39. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-34-39

Для корреспонденции: Черток Виктор Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека Тихоокеанского медицинского университета (69002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-1107-4561; тел.: +7 (950) 285-83-47; e-mail: chertokv@mail.ru

Distribution features of HIF-1α- and HIF-2α-immunopositive neurons in the cerebral cortex in old rats after experimental myocardial infarction

A.E. Kotsyuba, V.M. Chertok, T.E. Romanova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective. To conduct a comparative study of the quantitative content of HIF-1α- and HIF-2α-immunopositive neurons in the prefrontal cortex of the rat brain at different periods of experimental myocardial infarction (MI) development. **Materials and methods.** In order to study the content of HIF-1α- and HIF-2α-positive neurons in the cerebral cortex of Wistar rats and 15, 30, and 45 days after MI, immunohistochemical methods were used. **Results.** In rats of the control group, the HIF-1α and HIF-2α immunohistochemical markers in the prefrontal cortex are detected in few pale-colored neurons. On the 15th day after MI modeling, the number of HIF-1α-positive neurons increases by almost one third; on the 30th day, it reaches the maximum level. On the 45th day, the number of HIF-1α-positive structures decreases but remains above the control level, and the number of marked HIF-2α-structures reaches the highest values during this period. **Conclusion.** Although the molecular structure of HIF-1α is similar to HIF-2α, each of the factors causes expression of different genes and different duration of adaptation of prefrontal cortex neurons to post-infarction hypoxia. HIF-1α appears to be responsible for the acute adaptation of cortical neurons to hypoxia, while HIF-2α is associated with long-term adaptation. In the period of the most pronounced decrease in HIF-1α induction in cortical neurons, HIF-2α activation was observed, which indicates a time-coordinated involvement of both proteins in providing the systemic response of the organism.

Keywords: brain, neurons, HIF-1α and HIF-2α, experimental myocardial infarction, rats

Received 10 February 2025; Revised 12 February 2025; Accepted 17 February 2025

For citation: Kotsyuba A.E., Chertok V.M., Romanova T.E. Distribution features of HIF-1α- and HIF-2α-immunopositive neurons in the cerebral cortex in old rats after experimental myocardial infarction. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:34–39. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-34-39

Corresponding author: Victor M. Chertok – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Pacific Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1107-4561; phone: +7 (950) 285-83-47; e-mail: chertokv@mail.ru

При инфаркте миокарда (ИМ), как и при многих других хронических заболеваниях с нарушениями транспортной функции крови, органы и ткани постоянно испытывают недостаток кислорода [1, 2, 3]. Важное место в адаптации организма к циркуляторной гипоксии отводится индуцируемому гипоксией фактору-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1, HIF-1) – специфическому регуляторному белку, активность которого увеличивается при снижении напряжения кислорода в крови [4]. HIF-1 α долгое время рассматривался в качестве главного медиатора адаптивных процессов при гипоксии, однако в исследованиях последних лет было показано, что HIF-2 α является не менее важным регулятором этих процессов [5]. Однако в обширной литературе, посвященной этому вопросу, мы не встретили материалов об особенностях экспрессии HIF-1 α и HIF-2 α в нейронах коры мозга в динамике развития ИМ.

Цель работы состояла в сравнительном изучении количественного содержания HIF-1 α - и HIF-2 α -иммунопозитивных нейронов (HIF-1 α - и HIF-2 α -нейроны) в префронтальной коре головного мозга крыс в разные временные периоды развития экспериментального ИМ.

Материалы и методы

Исследование выполнено на префронтальной коре 24-месячных белых крысах-самцах линии Вистар массой 280–320 г. Всех животных содержали на стандартном рационе в одинаковых условиях лабораторного вивария. Животных произвольно выделили в две группы: контрольную ($n = 15$) и экспериментальную ($n = 23$). Исследование проводилось в соответствии с требованиями «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 708-н от 23.08.2010 г.) и Директивы Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях (2010/63/EU). При содержании животных и выведении их из эксперимента руководствовались законом «О защите животных от жестокого обращения» (гл. V, ст. 104679-ГД от 01.12.1999 г.). Протокол исследования утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 17.01.2022 г.).

Крыс помещали в индукционную камеру, в которой проводили ингаляцию паров севорана (Asika Queenborough LTD, Великобритания) до утраты двигательной активности и реакции на болевой раздражитель, после чего фиксировали на манипуляционном стенде. В асептических условиях осуществляли разрез кожи грудной клетки размером около 2 см, раздвигали грудные мышцы до появления реберных дуг и межреберных мышц. Затем контрольным животным операционную рану ушивали, а экспериментальным – через межреберный промежуток в толщу миокарда передней стенки сердца атравматичной иглой с тройным покрытием силиконом (30G SF Medical Products GMBH, Германия) вводили 0,25 мл 1,5% сосудистого

склерозирующего препарата этоксисклорол (Kreissler Chemische Fabrik, Германия) по описанной ранее методике [6].

В экспериментальной группе погибли 8 крыс, оставшихся забивали декапитацией через 15, 30 и 45 суток после оперативного вмешательства. Головной мозг извлекали из полости черепа, фиксировали в течение 4 ч при 4 °C в 4% растворе параформальдегида, приготовленном на 0,1 М натрийфосфатном буфере (pH 7,4) и заливали в парафин общепринятым методом.

Иммуногистохимическое исследование префронтальной коры мозга проводили на серийных депарфинированных срезах толщиной 7 мкм, один из которых обрабатывали для выявления HIF-1 α , следующий за ним – HIF-2 α . Срезы монтировали таким образом, чтобы на стекле одновременно находились образцы, полученные от контрольных и экспериментальных животных каждой временной группы. После ингибирования эндогенной пероксидазы в 1% растворе H₂O₂ и подавления неспецифического связывания антител в 1% нормальной сыворотке лошади срезы инкубировали в течение 18 ч при 4 °C с моноклональными антителами мыши против HIF-1 α и HIF-2 α (разведение 1:500; Abcam, Великобритания). Затем срезы промывали в нескольких сменах 0,1 М фосфатно-солевого буфера (PBS) (pH 7,2) и инкубировали 2 ч в растворе вторичных биотинилированных антител (Vector Labs, США) в разведении 1 : 200. После отмывания срезы инкубировали в течение 1 ч с авидин-биотин-пероксидазным комплексом (Vectastain Elite ABC Kit, Vector Labs, США) при температуре 22–24 °C в темноте, после чего их трижды промывали в PBS. Продукты реакции визуализировали с использованием хромогена (Peroxidase Substrate Kit, Vector NovaRED, SK-4800), контролируя процесс окраски под микроскопом. Инкубацию с первичными антителами осуществляли при 4 °C, обработку вторичными антителами и хромогеном выполняли в соответствии с рекомендациями фирм производителей. Некоторые срезы докрашивали 0,1% кризоловым фиолетовым по Нисслю.

Животных выводили из эксперимента декапитацией, затем вскрывали грудную полость и для верификации диагноза извлекали сердце. У экспериментальной группы животных на грудно-реберной поверхности сердца формируются ограниченные очаги, которые на 15-е, 30-е и 45-е сутки после оперативного вмешательства представлены небольшими (1–3 мм) рубцами сероватого цвета. У контрольных животных изменений макроструктуры сердца не отмечено.

Содержание иммунопозитивных нейронов изучали у каждого животного при объективе 40 $\times$ на стандартной площади среза префронтальной коры равной 0,105 мм². Препараты просматривали под микроскопом Leica DMRXA (Leica, Германия) и фотографировали при помощи цифрового фотоаппарата Leica EC3 (Leica, Германия). Количественные исследования проводили на трех последовательных срезах каждого образца с помощью программы анализа изображения ImageScore

(Leica, Германия). Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Для оценки достоверности полученных результатов использовали критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Результаты экспериментов выражали как среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM).

Результаты исследования

Иммуногистохимический маркер HIF-1 α выявляется в небольшом количестве нейронов, артериол и капилляров коры мозга у контрольных и экспериментальных животных (рис. 1, а–в), HIF-2 α – только у крыс с ИМ (рис. 1, г, д). Во всех случаях преципитат в иммунопозитивных структурах выпадает в виде мелких гранул, окрашивая их в зависимости от плотности отложения продукта реакции в различные оттенки коричневого цвета.

Наиболее выраженные количественные изменения HIF-1 α -нейронов наблюдаются на 15-е сутки после моделирования ИМ, когда их содержание по сравнению с контрольными показателями увеличивается на 24,7% ($p < 0,05$), достигая максимального уровня (рис. 2). В этот период на срезах лобной доли мозга

выявляются многочисленные нейроны с интенсивной реакцией, окрашенные в темно-коричневый цвет (рис. 1, б). Затем количество этих клеток сокращается, тем не менее остается значимо выше контрольных цифр ($p < 0,05$). На 45-е сутки развития ИМ на препаратах определяется относительно небольшое число HIF-1 α иммунопозитивных нейронов, в большинстве из которых плотность отложения гранул преципитата невысока, в результате чего клетки окрашены в желтовато-коричневый цвет (рис. 1, в).

Особенности количественных преобразований HIF-2 α -нейронов в префронтальной коре в разные сроки развития ИМ представлены на диаграмме (рис. 2). Клетки, маркированные HIF-2 α , начинают выявляться в коре мозга в количестве достаточном для статистических исследований только на 30-е сутки ИМ. На этом этапе развития ИМ большинство иммунопозитивных нейронов окрашены в желтовато-коричневый цвет (рис. 1, г). Однако на 45-е сутки их количество увеличивается почти вдвое ($p < 0,05$). В этот период на срезах лобной доли мозга особенно часто встречаются нейроны темно-коричневого цвета с высокой плотностью отложения продукта реакции, хотя рядом с ними нередко рядом с ними находятся нейроны с умеренной и низкой интенсивностью реакции (рис. 1, д).

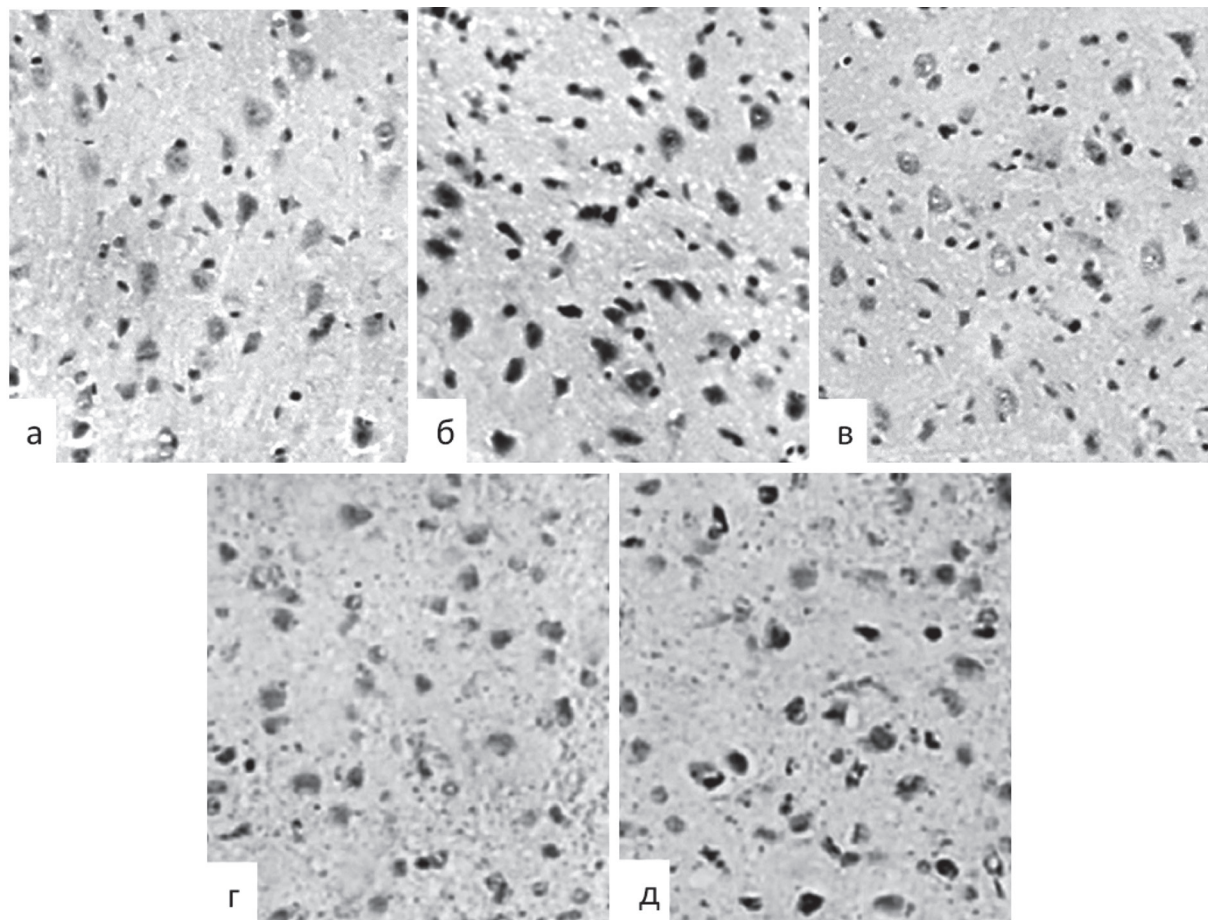


Рис. 1. HIF-1 α -иммунопозитивные (а–в) и HIF-2 α -иммунопозитивные (г, д) нейроны в префронтальной коре головного мозга у контрольных крыс (а), а также через 15 (б), 30 (г) и 45 (в, д) суток развития ИМ. Ув. 200 $\times$

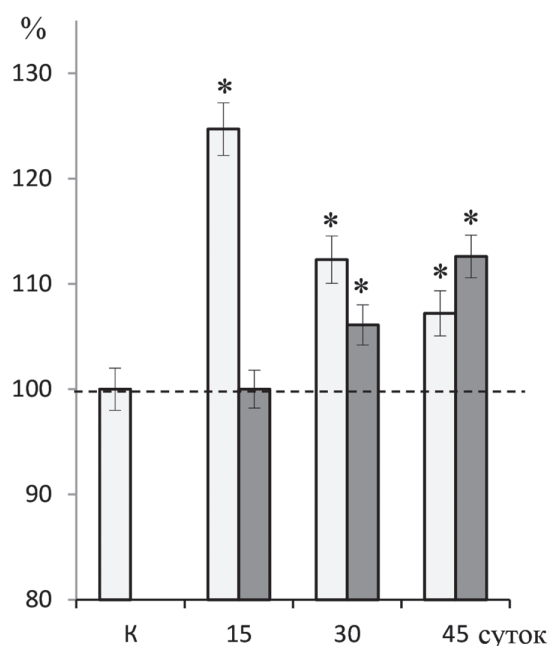


Рис. 2. Динамика содержания HIF-1α-позитивных (светлые столбики) и HIF-2α-позитивных (темные столбики) нейронов в коре мозга у крыс при развитии ИМ. Для HIF-1α за 100% принята величина показателя у контрольных животных; для HIF-2α – за 100% принята величина показателя на 15-е сутки после моделирования ИМ; * отмечены достоверные отличия от этих показателей ($p < 0,05$). К – контроль, 15, 30 и 45 суток после моделирования ИМ.

Цифры для построения диаграмм в (%) к рис. 2

	HIF-1	HIF-2
К	100 ± 2,0	
15	124,7 ± 2,3	100 ± 1,6
30	112,3 ± 2,1	106,1 ± 1,8
45	107,2 ± 1,9	112,6 ± 2,0
Обсуждение полученных данных		

К настоящему времени представлены убедительные доказательства причинно-следственной связи между поражением сердечно-сосудистой системы и изменениями, проходящими в центральной нервной системе [1, 2]. Для пациентов пожилого возраста, составляющих основной контингент кардиологических больных, расстройства психической деятельности имеют выраженные негативные последствия, катастрофически изменяя качество жизни [7, 8]. Снижение когнитивных функций у больных, перенесших ИМ, часто играет более важную роль в социально-трудовой реабилитации, чем прямые последствия самого ИМ [2].

Предполагается, что психическая патология, нередко формирующаяся в постинфарктном периоде, во многом обусловлена гемодинамическими изменениями, приводящими к циркуляторной гипоксии различных отделов головного мозга, включая его когнитивные центры [2, 4]. К таким центрам относится, в том числе, префронтальная кора – передняя часть лобных долей, имеющая многочисленные связи с другими кортикальными образованиями, субкортикальными и стволовыми нейронами.

Полученные нами данные свидетельствуют о клеточно-специфических особенностях экспрессии HIF-1α и HIF-2α в префронтальной коре экспериментальных животных, что, возможно, связано с различиями интенсивности их кислород-зависимой деградации, являясь определяющим фактором разной чувствительности нейронов к постинфарктной гипоксии. Даже в одноименных популяциях клеток HIF-1α и HIF-2α могут вызывать экспрессию различных генов, обеспечивающих, в том числе, неодинаковую продолжительность адаптации клеток к гипоксии [9]. При развитии гипоксии HIF-1α накапливается в клетке и в комплексе с HIF-1β воздействует на так называемые гипоксия-реакционные элементы (hypoxia response elements, HRE), содержащиеся в генах, продукты которых опосредуют работу адаптивных белков, связанных с энергетическим метаболизмом, эритропоэзом, апоптозом, пролиферацией клеток и другими процессами, обеспечивающими приспособительные реакции организма к гипоксии [9]. Активация HRE является ключевым моментом в цепи событий, начинающихся в клетке после того, как происходит снижение концентрации кислорода в ее окружении. Взаимодействуя с энхансером гена эритропоэтина, HRE опосредует увеличение выработки эритроцитов, открытие нефункционирующих капилляров и интенсификации неоангиогенеза [10].

Тем не менее, по нашим данным в префронтальной коре контрольных животных маркер HIF-1α определяется в ограниченной популяции нейронов, лежащих в поверхностных и глубоких слоях неокортекса. И хотя плотность отложения продукта реакции в большинстве таких клеток невелика, его должно быть достаточно для базовой индукции генов, обеспечивающих поддержание функциональной активности клетки и прежде всего синтеза энергии [10, 11]. В нормоксических условиях экспрессия HIF-1α в тканях поддерживается несколькими процессами, но в первую очередь постоянно протекающей в цитозоле протеасомной деградации, инициируемой двумя независимыми кислород-зависимыми реакциями: пролил и аспарагин гидроксилированием с последующей убиквитинацией [4].

HIF-1α и HIF-2α относятся к одному семейству стабилизирующих гипоксию факторов и соединяются с идентичной мишенью в последовательности ДНК [9, 12]. Однако морфофункциональная организация каждой из этих регуляторных молекул имеет свои особенности. Как показали наши наблюдения, иммуногистохимический маркер HIF-1α выявляется в коре

мозга как у контрольных, так и экспериментальных животных, тогда как HIF-2 α -позитивные структуры – только в поздние сроки постинфарктного периода. Через 15 суток после моделирования ИМ содержание HIF-1 α -нейронов достигает наибольших значений, тогда как интенсивно окрашенные нейроны, маркированные HIF-2 α , в большом количестве определяются в коре мозга лишь на 45-е сутки ИМ, когда содержание HIF-1 α -нейронов сокращается до минимального уровня, что указывает на скоординированное по времени участие обоих протеинов в обеспечении системной реакции организма на гипоксию.

Несмотря на очень близкое строение этих протеинов, каждый из них контролирует определенные биологические характеристики клеток, связанные, в том числе, с ответной реакцией на гипоксию. Ранее в жестких гипоксических условиях на культуре эндотелиальных клеток было показано, что из-за уменьшения стабильности мРНК повышенный уровень экспрессии HIF-1 α через короткое время возвращается к исходным значениям, тогда как, содержание мРНК HIF-2 α еще некоторое время остается на высоком уровне [4, 12].

Адаптация к гипоксии обеих регуляторных молекул осуществляется универсальным путем: через конформационные изменения HIF, увеличение продукции эритроцитов и образование новых путей их доставки [9, 10, 11]. В нейронах развивается дисфункция митохондрий, провоцирующая нарушение энергетического метаболизма [13]. Одновременно увеличивается накопление фосфокреатина и его расходование на синтез АТФ, что является дополнительным фактором, способствующим адаптации к гипоксии [14].

Тем не менее, приведенные выше данные, свидетельствуют о специфичности работы HIF-1 α и HIF-2 α в нейронах префронтальной коры головного мозга у крыс в процессе развития ИМ. Даже в одноименных популяциях клеток HIF-1 α и HIF-2 α могут вызывать экспрессию различных генов, обеспечивающих, в том числе, разную продолжительность адаптации нейронов к гипоксии. HIF-1 α , по-видимому, отвечает за формирование срочной адаптации нейронов коры мозга к гипоксии, HIF-2 α – долговременной.

Гипоксия является типовым патологическим процессом, сопровождающим различные хронические болезни, включая ИМ. Вследствие низкого сердечного выброса и развития гипоперфузии доставка кислорода к тканевым структурам мозга сокращается до уровня, недостаточного для адекватного обеспечения метаболизма, что вызывает изменения всех компонентов нейро-сосудистых единиц [15]. При ИМ, наблюдающемся в пожилом возрасте, системные нарушения накладываются на возрастные изменения, вследствие чего адаптационные резервы быстро истощаются, а явления хронической гипоксии нарастают. Появляются нейродегенеративные изменения, в первую очередь, кислород чувствительных нейронов и белого вещества лобной коры, и как следствие, усугубляются когнитивные нарушения функций мозга.

Заключение

Несмотря на очень близкое строение HIF-1 α и HIF-2 α , каждый из них вызывает экспрессию различных генов, обеспечивающих неодинаковую продолжительность адаптации нейронов префронтальной коры к постинфарктной гипоксии. HIF-1 α , вероятно, отвечает за формирование срочной адаптации нейронов коры мозга к гипоксии, в то время как HIF-2 α – долговременной. В период наиболее выраженного снижения индукции HIF-1 α в нейронах коры мозга наблюдается активация HIF-2 α , что указывает на скоординированное по времени участие обоих протеинов в обеспечении системной реакции организма.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЧВМ,

Сбор и обработка материала – КАЕ

Статистическая обработка – КАЕ, РТЕ

Написание текста – ЧВМ

Редактирование – ЧВМ

Литература / References

1. Battaglini D, Robba C, Lopes da Silva A, dos Santos Samary C, Leme Silva P, Dal Pizzol F, Pelosi P, Rocco PRM. Brain–heart interaction after acute ischemic stroke. *Crit Care*. 2020;24(163):2–12. doi: 10.1186/s13054-020-02885-8
2. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam study. *BMJ*. 1994; 308(6944):1604–8. doi: 10.1136/bmj.308.6944.1604
3. Бойцов С.А., Самородская И.В. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):7–13. [Boytsov SA, Samorodskaya IV. Cardiovascular disease and cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):7–13 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20221220717
4. Škrlec I, Kolomeichuk SN. Hypoxia-inducible factor-1 α in myocardial infarction. *World J Cardiol*. 2024;16(4):181–5. doi: 10.4330/wjc.v16.i4.181
5. Triner D, Xue X, Schwartz AJ, Jung I, Colacino JA, Shah YM. Epithelial Hypoxia-Inducible Factor 2 α Facilitates the Progression of Colon Tumors through Recruiting Neutrophils. *Mol. Cell. Biol*. 2017;26(3):e00481–00416. doi: 10.1128/MCB.00481-16
6. Невзорова В.А., Черток В.М., Бродская Т.А., Рощенко Р.В., Плехова Н.Г. Экспериментальное моделирование инфаркта миокарда у старых крыс. *Тихоокеан. мед. журнал*. 2022;2:72–4. [Nevzorova VA, Chertok VM, Brodskaya TA, Roschenko RV, Plekhova NG. Experimental modeling of myocardial infarction in old rats. *Pacific Medical Journal*. 2022;2:72–4 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-72-74
7. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечнососудистой системы. *CONSILIUM MEDICUM*. 2009;11(2):55– 61. [Levin OS. Cognitive impairment in the practice of a therapist: diseases of the cardiovascular system. *CONSILIUM MEDICUM*. 2009;11(2):55–61. (In Russ.)].
8. Jinawong K, Apaijai N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Cognitive impairment in myocardial infarction and heart failure. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021;232(1):e13642. doi: 10.1111/apha.13642

9. Jaśkiewicz M, Moszyńska A, Króliczewski J, Cabaj A, Bartoszewski S, Charzyńska A, Gebert M, Dąbrowski M, Collawn JF, Bartoszewski R. The transition from HIF-1 to HIF-2 during prolonged hypoxia results from reactivation of PHDs and HIF1A mRNA instability. *Cell Mol Biol Lett*. 2022;27:109. doi: 10.1186/s11658-022-00408-7
10. Kietzmann T. Hypoxia-inducible erythropoietin expression: details matter. *Haematologica* 2020;105(12):2704–6. doi.org/10.3324/haematol.2020.261966
11. Tang Y-Y, Wang D-C, Wang Y-Q, Huang A-F, Xu W-D. Emerging role of hypoxia-inducible factor-1 α in inflammatory autoimmune diseases: A comprehensive review. *Front. Immunol*. 2023;13:1073971. doi: 10.3389/fimmu.2022.1073971
12. Albanese A, Daly LA, Mennerich D, Kietzmann T, Sée V. The Role of Hypoxia-Inducible Factor Post-Translational Modifications in Regulating Its Localisation, Stability, and Activity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(1):268. doi: 10.3390/ijms22010268
13. Невзорова В.А., Черток В.М., Бродская Т.А., Селюкова П.А. Дисфункция митохондрий и сосудистое старение при коморбидной патологии. *Тихоокеан. мед. журнал*. 2022;1:10–6. [Nevzorova VA, Chertok VM, Brodskaya TA, Selyukova P.A. Mitochondrial dysfunction and vascular aging in comorbid pathology. *Pacific Medical Journal*. 2022;1:10–6 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-10-16
14. Бонь Е.И., Зиматкин С.М., Максимович Н.Е. Влияние гипоксии на морфофункциональные характеристики нейронов мозга и молекулярные маркеры ишемической гипоксии. *Вестник Смоленской гос. мед. академии*. 2021;20(1):51–6. [Bon EI, Zimatkin SM, Maksimovich NE. Effect of hypoxia on morphofunctional characteristics of brain neurons and molecular markers of ischemic hypoxia. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2021;20(1):51–6 (In Russ.)]. doi: 10.37903/vsgma.2021.1.8
15. Chertok VM, Nevzorova VA, Zakharchuk NV. Comparative study of HIF-1 α - and HIF-2 α -immunopositive neurons and capillaries in rat cortex under conditions of tissue hypoxia. *Bull. Experim. Biol., Med*. 2018;165(4):516–20. doi: 10.1007/s1057-018-4207-6