Дата публикации: 01.03.2026
DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_01_4
УДК 616-092.19:57.043

Publication date: 01.03.2026
DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_01_4
UDC 616-092.19:57.043

ИНТЕГРАТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ К ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Х. Борукаева, А.Г. Шокуева, Т.Б. Кипкеева, Ф.В. Шаваева, А.А. Молов
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова», г. Нальчик, Россия

Аннотация. ***Введение.*** Интервальная гипоксия рассматривается как контролируемый физиологический стимул, активирующий эндогенные механизмы адаптации и повышения функциональных резервов организма, однако гетерогенность протоколов и интерпретаций ограничивает сопоставимость данных и клиническую трансляцию. ***Методы.*** Проведен интегративный обзор зарубежных публикаций 2020-2025 гг., отобранных в базах PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase и Cochrane Library, с тематически структурированным анализом физиологических механизмов адаптации к интервальной гипоксии. ***Результаты.*** Установлено, что адаптация к интервальной гипоксии носит фазовый и дозозависимый характер и определяется взаимодействием HIF-опосредованного кислород-сенсоринга, метаболико-митохондриальной и редокс-регуляции, а также тканеспецифических репаративных процессов. Умеренные параметризованные протоколы ассоциированы с повышением функциональных резервов и регенеративного потенциала, тогда как хроническая или неконтролируемая гипоксия способствуют формированию дезадаптивных нарушений. ***Заключение.*** Интервальная гипоксия представляет собой спектр физиологических воздействий, эффекты которых зависят от режима и индивидуальной чувствительности, что обосновывает необходимость унификации терминологии и протоколов и развитие персонализированных гипоксических интервенций.
Ключевые слова: интервальная гипоксия, физиологическая адаптация, гипоксия-индуцируемые факторы, кислород-сенсоринг, митохондриальная функция, редокс-регуляция.

INTEGRATIVE ANALYSIS OF PHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF ADAPTATION TO INTERMITTENT HYPOXIA (LITERATURE REVIEW)

I.Kh. Borukaeva, A.G. Shokueva, T.B. Kipkeeva, F.V. Shavaeva, A.A. Molov
Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

Abstract. ***Introduction.*** Intermittent hypoxia is regarded as a controlled physiological stimulus that activates endogenous adaptive mechanisms and increases functional reserves of the body. However, heterogeneity of protocols and interpretations limits data comparability and clinical translation. ***Methods.*** An integrative review of international publications from 2020-2025 was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library, with a thematically structured analysis of physiological mechanisms of adaptation to intermittent hypoxia. ***Results.*** Adaptation to intermittent hypoxia was shown to be phase- and dose-dependent and determined by the interaction of HIF-mediated oxygen sensing, metabolic-mitochondrial and redox regulation, and tissue-specific reparative processes. Moderate, well-parameterized protocols were associated with increased functional reserves and regenerative potential, whereas chronic or uncontrolled hypoxia promoted maladaptive phenotypes. ***Conclusion.*** Intermittent hypoxia represents a spectrum of physiological exposures, the effects of which depend on the regimen and individual sensitivity, supporting the need for unification of terminology and protocols and for the development of personalized hypoxic interventions.
Keywords: intermittent hypoxia, physiological adaptation, hypoxia-inducible factors, oxygen sensing, mitochondrial function, redox regulation.

Введение. В последние годы интервальная гипоксия (ИГ) рассматривается как один из наиболее перспективных физиологических стимулов, способных вызывать системную адаптацию организма за счет активации эндогенных регуляторных механизмов [1]. Современные представления о гипоксии существенно эволюционировали: если ранее она трактовалась преимущественно как повреждающий фактор, то в

настоящее время все чаще интерпретируется как универсальный адаптационный сигнал, формирующий устойчивость к метаболическому, ишемическому и воспалительному стрессу [2, 3]. По мнению G.L. Semenza (2021), гипоксия представляет собой ключевой регулятор клеточной и системной физиологии, определяющий направленность ответов в норме и при патологии [4]. Аналогичную позицию занимают Z. Luo с соавт. (2022), подчеркивая, что гипоксический сигналинг интегрирует метаболические, иммунные и сосудистые процессы в единый адаптационный контур [5].

Центральное место в формировании гипоксической адаптации занимает система гипоксия-индуцируемых факторов (hypoxia-inducible factors – HIF). В работах C. Corrado и S. Fontana (2020) показано, что HIF-сигналинг функционирует как многоуровневая регуляторная ось, чувствительная не только к уровню кислорода, но и к изменениям энергетического обмена, редокс-баланса и воспалительной активности [6]. G.L. Semenza (2021) подчеркивает, что именно через HIF-зависимые транскрипционные программы реализуется перестройка сосудистой регуляции, метаболизма и механизмов клеточного выживания. Существенное значение имеет дифференциальная роль изоформ HIF-1α и HIF-2α, которые, по мнению M.Z. Bakleh и A. Al Haj Zen (2025), частично запускают различные физиологические сценарии адаптации [7]. M. Jaśkiewicz с соавт. (2022) показали, что при пролонгированной гипоксии происходит функциональное «переключение» от HIF-1- к HIF-2-опосредованной регуляции, что имеет принципиальное значение для формирования долговременных адаптационных фенотипов [8].

Актуальность проблемы усиливается необходимостью четкого разграничения контролируемой ИГ и хронической интермиттирующей гипоксии патологического происхождения [9]. C. Arnaud с соавт. (2023) указывают, что при сходстве кислородного профиля эти состояния могут приводить к противоположным физиологическим последствиям – от кардиопротекции и улучшения функциональных резервов до сосудистой дисфункции и системного воспаления [10]. J. Pavlacky (2020) подчеркивает, что различия в частоте, длительности и глубине гипоксических эпизодов определяют переход от адаптации к мал-адаптации [11]. В этой связи G.S. Panza с соавт. (2023) обращают внимание на отсутствие унифицированной терминологии и призывают к гармонизации понятий, используемых для описания интервальной, циклической и хронической гипоксий [12].

Существенный вклад в понимание актуальности проблемы вносят исследования, посвященные метаболическим и митохондриальным механизмам гипоксической адаптации. K. Belosludtsev с соавт. (2020) показали, что устойчивость к гипоксии во многом определяется состоянием митохондриального кальциевого гомеостаза и проницаемости мембран [13]. Y. Mao с соавт. (2024) продемонстрировали, что гипоксия индуцирует глубокую перестройку митохондриального метаболизма, включая новые посттрансляционные модификации белков, ограничивающие окислительное фосфорилирование [14]. По мнению H. Bai (2025), адаптивный эффект гипоксии во многом обусловлен взаимодействием HIF-сигналинга с NRF2-зависимыми антиоксидантными механизмами [15], тогда как C.T. Taylor и C.C. Scholz (2022) подчеркивают значение этих путей для регуляции иммунно-метаболического баланса [16].

Отдельное направление актуальности формируется за счет данных о регенеративном и реабилитационном потенциале гипоксического воздействия. C. Yang с соавт. (2025) рассматривают гипоксию как универсальный регулятор тканевой регенерации, влияющий на ангиогенез, клеточную выживаемость и межклеточную коммуникацию [17]. H. Bai с соавт. (2022) [15] и Q. Dong с соавт. (2024) [18] показывают, что HIF-опосредованные механизмы играют ключевую роль в восстановлении костной ткани, тогда как данные S.R. Ali с соавт. (2024) указывают на участие гипоксического сигналинга в регуляции пролиферации кардиомиоцитов [19]. Вместе с тем T. Eschenhagen (2023) подчеркивает, что трансляция этих механизмов в клиническую практику требует строгого контроля параметров гипоксического воздействия [20].

Совокупность современных данных свидетельствует о высокой научной и практической значимости исследования физиологических механизмов адаптации к ИГ [21]. Несмотря на значительный объем накопленных экспериментальных и клинических данных, по мнению ряда авторов, отсутствует целостное интегративное представление, объединяющее молекулярные, метаболические, системные и регенеративные эффекты гипоксии. Это определяет актуальность настоящего интегративного анализа.

Цель: систематизация, сопоставление и интерпретация современных зарубежных научных данных, посвященных физиологическим механизмам адаптации организма человека к воздействию ИГ.

Методы и организация исследования. Работа выполнена как интегративный обзор с нарративным синтезом и структурированным сопоставлением данных, направленный на выявление и интерпретацию физиологических механизмов адаптации организма человека к ИГ, включая адаптивные и потенциально маладапативные ответы в зависимости от режима и дозы гипоксического воздействия.

Поиск публикаций проводили в международных библиографических и полнотекстовых базах данных: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Embase, Cochrane Library (CENTRAL), а также в Google Scholar для выявления дополнительных релевантных публикаций и «серой» литературы (в пределах критериев включения). В обзор включали публикации, вышедшие в 2020-2025 гг. В итоговую выборку для интегративного анализа включены 63 публикации, соответствующие тематике гипоксического ответа и механизмов адаптации.

Результаты исследования и их обсуждение. *ИГ у человека: протоколы, функциональные эффекты и клинические эффекты.* Согласно представлениям J. Burtscher et al. (2024), ИГ должна рассматриваться как условный физиологический стрессор, активирующий адаптационные механизмы при строгом соблюдении параметров воздействия [22]. Авторы подчеркивают, что ключевым фактором является временная структура гипоксических эпизодов, включающая продолжительность гипоксии, глубину снижения парциального давления кислорода и длительность фаз реоксигенации.

В ряде клинических и экспериментально-клинических исследований показано, что острая ИГ способна индуцировать благоприятные функциональные изменения без признаков системного повреждения. По данным A.T. Bogard et al. (2025), кратковременные циклы гипоксии приводят к увеличению кортикоспинальной возбудимости, что коррелирует с улучшением моторного обучения и повышением метаболической эффективности [23]. Аналогичные эффекты нейропластичности описаны L. Christiansen et al. (2021) [24] и M.S. Sandhu et al. (2021) [25], которые связывают улучшение двигательных функций с гипоксически индуцированной модуляцией спинальных и надсегментарных нейрональных сетей.

Особое внимание уделяется применению ИГ в реабилитации пациентов с неврологическими нарушениями. Согласно данным T.G. Hornby et al. (2024), сочетание острой интервальной гипоксии с высокоинтенсивной тренировкой ходьбы у пациентов с хроническим инсультом сопровождается более выраженным функциональным восстановлением по сравнению с тренировкой без гипоксического компонента [26]. По мнению G.E.P. Pearcey et al. (2025), ИГ может рассматриваться как адъювантный инструмент нейрореабилитации, усиливающий пластичность центральной нервной системы при сохранении приемлемого профиля безопасности [27].

Ряд работ посвящен кардиореспираторным и гемодинамическим эффектам мягкой ИГ. Так, G.S. Panza et al. (2022) показали, что ежедневное воздействие умеренной ИГ у пациентов с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна сопровождается снижением артериального давления [28]. По мнению авторов, данный эффект связан с улучшением вегетативной регуляции и сосудистой реактивности. Вместе с тем подчеркивается, что положительные эффекты реализуются только при контролируемых протоколах, принципиально отличных от патологической хронической интермиттирующей гипоксии.

Потенциал ИГ заключается не в имитации патологических гипоксических состояний, а в использовании эволюционно сформированных механизмов кратковременного кислородного дефицита для повышения функциональных резервов и ускорения восстановления.

Кардиореспираторная, сосудистая и почечная адаптация и маладаптация при интермиттирующей и хронической гипоксиях. Публикации посвящены анализу системных кардиореспираторных, сосудистых и почечных эффектов гипоксического воздействия, с особым акцентом на различие между физиологической адаптацией к дозированной гипоксии и патологической маладптацией, формирующейся при хронической интермиттирующей гипоксии. В работах этого направления гипоксия рассматривается не только как адаптационный стимул, но и как фактор риска структурного и функционального ремоделирования органов-мишеней.

Согласно данным экспериментальных и клинико-физиологических исследований C. Arnaud et al. (2023), при контролируемых гипоксических воздействиях запускаются компенсаторные механизмы, направленные на оптимизацию вентиляции, перераспределение кровотока и поддержание кислородной доставки к жизненно важным органам [29]. Эти реакции включают модуляцию хеморецепторной чувствительности, изменения автономной регуляции и сосудистой реактивности, что в совокупности обеспечивает краткосрочную адаптацию к снижению доступности кислорода [30, 31].

В то же время, по мнению J.-P. Richalet et al. (2024), A. Sydykov et al. (2021), хроническая интермиттирующая гипоксия, особенно в контексте обструктивного апноэ сна, принципиально отличается по патофизиологическим последствиям [32]. Повторяющиеся эпизоды гипоксии-реоксигенации при обструктивном апноэ сна приводят к устойчивой активации симпатической нервной системы, эндотелиальной дисфункции и формированию воспалительного фенотипа сосудистой стенки, что ассоциируется с повышением артериального давления и риском сердечно-сосудистых осложнений [33, 34].

Ряд исследований подчеркивает ключевую роль HIF-2-зависимых сосудистых программ в формировании адаптивного или патологического ответа [35]. По данным T. Albendea-Gomez et al. (2025) [36], адекватная активация сосудистого HIF-2-сигналинга предотвращает развитие кардиомегалии, альвеолярного застоя и патологического капиллярного ремоделирования при хронической гипоксии. Эти результаты указывают на существование тонкого регуляторного баланса, при котором недостаточная или избыточная активация гипоксических сигнальных путей может приводить к противоположным функциональным исходам.

Особое внимание в данном кластере уделяется сердечному ремоделированию. По данным S. Doutreleau et al. (2022) [37], длительное проживание в условиях высокогорья сопровождается структурными изменениями миокарда, которые в ряде случаев носят компенсаторный характер, однако при развитии хронической горной болезни приобретают признаки маладаптации. Аналогичные выводы представлены J. Johnson et al. (2023), показавшими, что системная гипоксемия индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов и правожелудочковую пролиферативную активность, что может рассматриваться как промежуточное состояние между адаптацией и патологическим ремоделированием [38].

Важным аспектом является участие почек в формировании системного ответа на гипоксию. Как отмечают C. Arnaud et al. (2023), почечная дисфункция при хронической интермиттирующей гипоксии усиливает нейрогуморальную активацию и способствует поддержанию артериальной гипертензии, формируя порочный круг кардиоренальных нарушений [39].

В ряде статей подчеркивается значение воспалительных и оксидативных механизмов в переходе от адаптации к маладаптации. Согласно данным R. Lv et al. (2023), хроническая гипоксия ассоциируется с активацией провоспалительных сигнальных путей, нарушением эндотелиального NO-зависимого контроля и повышением сосудистой жесткости [40]. Эти процессы рассматриваются как ключевые медиаторы неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов

при патологической интермиттирующей гипоксии.

Как видно, кардиореспираторная и сосудистая адаптация к гипоксии носит контекст-зависимый характер, контролируемая ИГ может выступать как физиологический стимул адаптации, тогда как хроническая неконтролируемая интермиттирующая гипоксия представляет собой фактор системной маладаптации, лежащий в основе сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Кислород-сенсоринг и HIF-опосредованные механизмы адаптации. В настоящее время кислород-сенсоринг рассматривается как фундаментальный механизм, определяющий системные и тканеспецифические ответы на гипоксическое воздействие [41, 42]. Центральное место в этих работах занимает ось HIF-PHD/EGLN-HRE, обеспечивающая транскрипционную перестройку метаболизма, сосудистого ремоделирования, эритропоэза, иммунных и репаративных процессов. В обзорах и концептуальных публикациях подчеркивается, что HIF-система функционирует как многокомпонентный регуляторный контур с обратными связями, чувствительный не только к уровню кислорода, но и к метаболическим и воспалительным сигналам [43, 44].

Гипоксический ответ характеризуется временной и изоформ-специфичной динамикой [45]. По мнению ряда авторов, ранний этап гипоксической адаптации чаще ассоциирован с доминированием HIF-1-зависимых программ, тогда как при более длительных или повторных экспозициях возрастает вклад HIF-2-зависимой регуляции, влияющей на сосудистые и тканевые перестройки [46, 47]. Это подтверждается данными о «переключении» HIF-1→HIF-2 при пролонгированной гипоксии, обусловленном реактивацией пролил-гидроксилаз и снижением стабильности мРНК HIF1A. В рамках данного кластера HIF-переключение интерпретируется как один из ключевых механизмов перехода от кратковременного адаптационного ответа к более устойчивой фенотипической перестройке.

Отдельное направление публикаций посвящено дифференциальной роли HIF-1α и HIF-2α в регуляции ангиогенеза и сосудистого ответа [48, 49]. По мнению авторов работ, эти изоформы обладают частично перекрывающимися, но не тождественными функциями; при этом HIF-2 может играть критическую роль в поддержании сосудистой целостности и противодействии неблагоприятному ремоделированию в условиях хронической гипоксии [50, 51]. Обсуждаются и данные о влиянии HIF-сигналинга на структурную организацию сосудистой стенки, эндотелиальные функции и капиллярную сеть, что обеспечивает системную адаптацию к сниженной кислородной доступности [52, 53].

Таким образом, HIF-сигналинг является не «линейным» путем, а выступает как перекрестный регулятор, взаимодействующий с воспалительными, иммунными и метаболическими каскадами. HIF-система участвует в регуляции клеточного цикла и репаративных процессов в тканях с высоким потреблением кислорода, включая миокард. Стабилизация HIF2A при гипоксии способствует пролиферации кардиомиоцитов за счет уменьшения ДНК-повреждения и более благоприятных условий для клеточного цикла [54]. Вместе с тем отмечается необходимость осторожной интерпретации подобных данных, поскольку стимулирование пролиферации кардиомиоцитов гипоксическими механизмами может сопровождаться рисками неблагоприятного ремоделирования и требует строгой дозо-временной параметризации гипоксического воздействия. Гипоксический сигналинг является лишь одним из модулей сложной многослойной системы восстановления, включающей метаболические и эпигенетические контуры [55].

По мнению большинства исследователей, клинически значимые эффекты интервальной гипоксии могут быть объяснены именно через транзиторную активацию HIF-зависимых программ и их последующее «затухание» при адекватной реоксигенации, тогда как хроническая неконтролируемая гипоксия способствует формированию устойчивых, иногда неблагоприятных фенотипов адаптации.

Метаболическая, митохондриальная и редокс-регуляция при гипоксической адаптации. Гипоксическая адаптация

рассматривается как процесс, в основе которого лежат перестройка энергетического обмена, регуляция митохондриальной функции и поддержание редокс-гомеостаза [56]. Гипоксический ответ тесно сопряжен с балансом активных форм кислорода (reactive oxygen species – ROS) и антиоксидантных механизмов [57]. Взаимодействие HIF-сигналинга с NRF2-зависимыми путями формирует адаптационный контур, обеспечивающий повышение устойчивости клеток к окислительному стрессу. Этот вывод поддерживается исследованиями, демонстрирующими перенос антиоксидантных белков и активацию Akt/Erk/NRF2-сигналинга как элемента клеточной защиты в условиях гипоксического воздействия [58]. Редокс-регуляция интерпретируется как один из главных механизмов, определяющих направление ответа: при умеренной и контролируемой гипоксии преобладают протективные программы, тогда как при повторяющихся эпизодах выраженной гипоксии-реоксигенации вероятна стабилизация прооксидантного и провоспалительного фенотипов.

Существенное место занимает митохондриальная регуляция и Ca^{2+}-зависимые механизмы. Перенос кальция и Ca^{2+}-зависимая проницаемость митохондриальной мембраны рассматриваются как критические детерминанты устойчивости к гипоксическому стрессу, при этом выраженность этих механизмов связана с индивидуальной толерантностью к гипоксии. По мнению H. Sasaki et al. (2024), участие митохондриального кальциевого транспортера в посткондиционировании указывает на общую роль Ca^{2+}-гомеостаза как модулятора повреждения и восстановления в условиях гипоксии и реперфузии [54]. В совокупности эти данные поддерживают представление о том, что митохондрии являются не только «мишенью» гипоксии, но и активным узлом сигналинга, управляющим выживанием клетки.

Важным направлением исследований является метаболическое перепрограммирование при гипоксии. По мнению J. Tan et al. (2024), даже «стандартные» условия клеточных культур могут быть относительно гипоксическими для дифференцированных клеток и существенно изменять их метаболизм и функциональные свойства, что имеет прямые методологические последствия для интерпретации экспериментальных данных [47]. При этом в ряде работ подчеркивается, что гипоксия может индуцировать новые типы посттрансляционных модификаций, влияющих на эффективность окислительного фосфорилирования и энергетический баланс [59-61]. Данные направления расширяют понимание того, что адаптация к гипоксии реализуется не только на уровне транскрипции, но и через быстрые метаболические и протеомные перестройки.

По мнению A.M. Kip et al. (2021) [8], протеомные изменения при гипоксии-реоксигенации в органоидных моделях позволяют реконструировать ключевые пути повреждения и восстановления, релевантные ишемии-реперфузии. Y.M. Law (2024) подчеркивает, что гипоксический ответ следует рассматривать во «временных доменах», а омикс-данные позволяют выявлять фазность реакций и различать ранние адаптивные и поздние неблагоприятные паттерны [62].

Методологическим итогом данных публикаций является акцент на необходимости сопоставимости гипоксических моделей. По мнению N. Salyha и I. Oliynyk (2023), вариабельность способов моделирования гипоксии (включая клеточные, тканевые и системные подходы) существенно влияет на получаемые эффекты, что требует стандартизации параметров и корректного сопоставления исследований [63].

Заключение. Проведенный интегративный анализ позволяет рассматривать адаптацию к интервальной гипоксии как многоуровневый, динамически регулируемый физиологический процесс, в котором ключевую роль играет согласованное взаимодействие молекулярных, метаболических, нейрогуморальных и тканеспецифических механизмов.

Результаты анализа HIF-опосредованных механизмов показывают, что кислород-сенсоринг через ось HIF-PHD/EGLN-HRE выступает центральным интегратором гипоксического сигнала, однако его эффекты принципиально зависят от временной структуры, интенсивности и повторяемости

гипоксического воздействия. Современные данные подтверждают концепцию изоформ-специфической и фазовой регуляции, при которой HIF-1-зависимые программы преобладают на ранних этапах адаптации, тогда как HIF-2-ассоциированные механизмы в большей степени вовлечены в долговременное сосудистое и тканевое ремоделирование. Это принципиально важно для интерпретации различий между контролируемой ИГ и хронической интермиттирующей гипоксией патологического генеза, где сходные молекулярные пути могут приводить к противоположным функциональным исходам.

Гипоксическая адаптация реализуется не только через транскрипционную перестройку, но и через быстрые изменения энергетики, редокс-гомеостаза и ионного баланса. Особое значение имеет участие митохондрий как активных сигнальных узлов, а не пассивных мишеней гипоксии. Взаимодействие HIF-зависимых путей с NRF2-опосредованной антиоксидантной защитой формирует адаптационное «окно», в пределах которого ИГ способна повышать устойчивость тканей, тогда как выход за его пределы ассоциирован с накоплением оксидативного повреждения и нарушением митохондриальной функции. Существенным методологическим выводом является высокая чувствительность метаболических эффектов гипоксии к используемой модели, что требует осторожности при экстраполяции экспериментальных данных на клинические условия.

В совокупности результаты анализа свидетельствуют, что ИГ не является единым биологическим стимулом, а представляет собой спектр воздействий, эффекты которых определяются сочетанием кислородного профиля, метаболического контекста, тканевой специфики и индивидуальной чувствительности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке внутреннего гранта ФГБОУ ВО КБГУ им. Н.М. Бербекова, договор № 49 и программы развития «ПРИОРИТЕТ-2030».

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This work was supported by an internal grant from the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov, agreement No 49, and the PRIORITY-2030 development program.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Salidroside improves angiogenesis-osteogenesis coupling by regulating the HIF-1α/VEGF signalling pathway in the bone environment / Q. Guo, J. Yang, Y. Chen [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2020. – Vol. 884. – P. 173394. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173394.
2. The transition from HIF-1 to HIF-2 during prolonged hypoxia results from reactivation of PHDs and HIF1A mRNA instability / M. Jaśkiewicz, A. Moszyńska, J. Króliczewski [et al.] // Cell. Mol. Biol. Lett. – 2022. – Vol. 27. – P. 109. DOI: 10.1186/s11658-022-00408-7.
3. Lucero García Rojas, E.Y. Hypoxia inducible factors as central players in the pathogenesis and pathophysiology of cardiovascular diseases / E.Y. Lucero García Rojas, C. Villanueva, R.A. Bond // Front. Cardiovasc. Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 709509. DOI: 10.3389/fcvm.2021.709509.
4. Semenza, G.L. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology / G.L. Semenza // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. – 2021. – Vol. 16. – P. 297-324. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104720.
5. Hypoxia signaling in human health and diseases: implications and prospects for therapeutics / Z. Luo, M. Tian, G. Yang [et al.] // Signal Transduct. Target. Ther. – 2022. – Vol. 7. – P. 218. DOI: 10.1038/s41392-022-01080-1.
6. Corrado, C. Hypoxia and HIF signaling: one axis with divergent effects / C. Corrado, S. Fontana // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – P. 5611. DOI: 10.3390/ijms21165611.
7. Bakleh, M.Z. The distinct role of HIF-1α and HIF-2α in hypoxia and angiogenesis / M.Z. Bakleh, A. Al Haj Zen // Cells. – 2025. – Vol. 14. – P. 673. DOI: 10.3390/cells14090673.
8. Proteomics analysis of human intestinal organoids during hypoxia and reoxygenation as a model to study ischemia-reperfusion injury / A.M. Kip, Z. Soons, R. Mohren [et al.] // Cell Death Dis. – 2021. – Vol. 12. – P. 95. DOI: 10.1038/s41419-020-03379-9.
9. Hypoxic signaling in skeletal muscle maintenance and regeneration: a systematic review / T. Pircher, H. Wackerhage, A. Aszodi [et al.] // Front. Physiol. – 2021. – Vol. 12. – P. 684899. DOI: 10.3389/fphys.2021.684899.

10. Chronic intermittent hypoxia-induced cardiovascular and renal dysfunction: from adaptation to maladaptation / C. Arnaud, E. Billoir, A.F. De Melo Junior [et al.] // J. Physiol. – 2023. – Vol. 601. – P. 5553-5577. DOI: 10.1113/JP284166.
11. Pavlacky, J. Technical feasibility and physiological relevance of hypoxic cell culture models / J. Pavlacky, J. Polak // Front. Endocrinol. – 2020. – Vol. 11. – P. 57. DOI: 10.3389/fendo.2020.00057.
12. Intermittent hypoxia: a call for harmonization in terminology / G.S. Panza, J.C. Weavil, C.M. Wheatley [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 2023. – Vol. 135. – No. 6. – P. 1465-1474. DOI: 10.1152/japplphysiol.00458.2023.
13. Transport of Ca^{2+} and Ca^{2+}-dependent permeability transition in the liver and heart mitochondria of rats with different tolerance to acute hypoxia / K. Belosludtsev, M. Dubinin, E. Talanov [et al.] // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10. – P. 114. DOI: 10.3390/biom10010114.
14. Hypoxia induces mitochondrial protein lactylation to limit oxidative phosphorylation / Y. Mao, J. Zhang, Q. Zhou [et al.] // Cell Res. – 2024. – Vol. 34. – P. 13-30. DOI: 10.1038/s41422-023-00864-6.
15. HIF signaling: a new propellant in bone regeneration / H. Bai, Y. Wang, Y. Zhao [et al.] // Biomater. Adv. – 2022. – Vol. 138. – P. 212874. DOI: 10.1016/j.bioadv.2022.212874.
16. Taylor, C.T. The effect of HIF on metabolism and immunity / C.T. Taylor, C.C. Scholz // Nat. Rev. Nephrol. – 2022. – Vol. 18. – P. 573-587. DOI: 10.1038/s41581-022-00587-8.
17. HIF-1: structure, biology and natural modulators / C. Yang, Z.-F. Zhong, S.-P. Wang [et al.] // Chin. J. Nat. Med. – 2021. – Vol. 19. – P. 521-527. DOI: 10.1016/S1875-5364(21)60051-1.
18. Effect of dimethyloxalylglycine on stem cells osteogenic differentiation and bone tissue regeneration: a systematic review / Q. Dong, X. Fei, H. Zhang [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25. – P. 3879. DOI: 10.3390/ijms25073879.
19. Hypoxia-induced stabilization of HIF2A promotes cardiomyocyte proliferation by attenuating DNA damage / S.R. Ali, N.U.N. Nguyen, I. Menendez-Montes [et al.] // J. Cardiovasc. Aging. – 2024. – Vol. 4. – P. 11. DOI: 10.20517/jca.2023.43.
20. Eschenhagen, T. Hypoxia to stimulate cardiomyocyte proliferation after myocardial infarction? A word of caution / T. Eschenhagen // Circ. Res. – 2023. – Vol. 132. – P. 741-743. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322553.
21. Inflammatory gene expression during acute high-altitude exposure / K. Pham, S. Frost, K. Parikh [et al.] // J. Physiol. – 2022. – Vol. 600. – P. 4169-4186. DOI: 10.1113/JP282772.
22. Hypoxia and brain aging: neurodegeneration or neuroprotection? / J. Burtscher, R.T. Mallet, M. Burtscher, G.P. Millet // Ageing Res. Rev. – 2021. – Vol. 68. – P. 101343. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101343.
23. Intermittent hypoxia-induced enhancements in corticospinal excitability predict gains in motor learning and metabolic efficiency / A.T. Bogard, A.M. Ruggiero, T.E. McGuirk [et al.] // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15. – P. 6614. DOI: 10.1038/s41598-025-90890-8.
24. Acute intermittent hypoxia boosts spinal plasticity in humans with tetraplegia / L. Christiansen, B. Chen, Y. Lei [et al.] // Exp. Neurol. – 2021. – Vol. 335. – P. 113483. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113483.
25. Efficacy and time course of acute intermittent hypoxia effects in the upper extremities of people with cervical spinal cord injury / M.S. Sandhu, M.A. Perez, M. Oudega [et al.] // Exp. Neurol. – 2021. – Vol. 342. – P. 113722. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113722.
26. Acute intermittent hypoxia with high-intensity gait training in chronic stroke: a phase II randomized crossover trial / T.G. Hornby, A. Plawecki, J.K. Lotter [et al.] // Stroke. – 2024. – Vol. 55. – P. 1748-1757. DOI: 10.1161/STROKEAHA.124.047261.
27. Acute intermittent hypoxia in people living with chronic stroke: a case series / G.E.P. Pearcey, A.J. Barry, M.S. Sandhu [et al.] // Stroke. – 2025. – Vol. 56. – P. 1054-1057. DOI: 10.1161/STROKEAHA.124.046620.
28. Daily exposure to mild intermittent hypoxia reduces blood pressure in male patients with obstructive sleep apnea and hypertension / G.S. Panza, S. Puri, H.-S. Lin [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2022. – Vol. 205. – P. 949-958. DOI: 10.1164/rccm.202108-1808OC.
29. Bartolo, K. The association between obstructive sleep apnoea and wound healing: a systematic review / K. Bartolo, E.A. Hill // Sleep Breath. – 2023. – Vol. 27. – P. 775-787. DOI: 10.1007/s11325-022-02660-9.
30. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases / P.-S. Chen, W.-T. Chiu, P.-L. Hsu [et al.] // J. Biomed. Sci. – 2020. – Vol. 27. – P. 63. DOI: 10.1186/s12929-020-00658-7.
31. Effects of intermittent hypoxic training on aerobic capacity and second ventilatory threshold in untrained men / M. Maciejczyk, E. Sadowska-Krępa, M. Chalimoniuk [et al.] // Applied Sciences. – 2023. – Vol. 13. – No. 17. – P. 9954. DOI: 10.3390/app13179954.
32. Richalet, J.-P. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude / J.-P. Richalet, E. Hermand, F.J. Lhuissier // Nat. Rev. Cardiol. – 2024. – Vol. 21. – P. 75-88. DOI: 10.1038/s41569-023-00924-9.
33. Salyha, N. Hypoxia modeling techniques: a review / N. Salyha, I. Oliynyk // Heliyon. – 2023. – Vol. 9. – P. e13238. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e13238.
34. Storz, J.F. Phenotypic plasticity, genetic assimilation, and genetic compensation in hypoxia

adaptation of high-altitude vertebrates / J.F. Storz, G.R. Scott // Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol. – 2021. – Vol. 253. – P. 110865. DOI: 10.1016/j.cbpa.2020.110865.
35. Du, J. HIF-1α overexpression improves the efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for cardiac repair following myocardial infarction / J. Du, T. Wang, L. Xu // Mol. Med. Rep. – 2024. – Vol. 31. – P. 40. DOI: 10.3892/mmr.2024.13405.
36. Vascular HIF2 signaling prevents cardiomegaly, alveolar congestion, and capillary remodeling during chronic hypoxia / T. Albendea-Gomez, S. Mendoza-Tamajon, R. Castro-Mecinas [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2025. – Vol. 45. – P. e78-e98. DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.321780.
37. Cardiac remodelling in the highest city in the world: effects of altitude and chronic mountain sickness / S. Doutreleau, M. Ulliel-Roche, I. Hancco [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2022. – Vol. 29. – P. 2154-2162. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac166.
38. Systemic hypoxemia induces cardiomyocyte hypertrophy and right ventricular specific induction of proliferation / J. Johnson, Y. Yang, Z. Bian [et al.] // Circ. Res. – 2023. – Vol. 132. – P. 723-740. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321604.
39. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome / R. Lv, X. Liu, Y. Zhang [et al.] // Signal Transduct. Target. Ther. – 2023. – Vol. 8. – P. 218. DOI: 10.1038/s41392-023-01496-3.
40. Hypoxia enhances anti-fibrotic properties of extracellular vesicles derived from hiPSCs via the miR302b-3p/TGFβ/SMAD2 axis / M. Paw, A.A. Kusiak, K. Nit [et al.] // BMC Med. – 2023. – Vol. 21. – P. 412. DOI: 10.1186/s12916-023-03117-w.
41. Hypoxia maintains the fenestration of liver sinusoidal endothelial cells and promotes their proliferation through the SENP1/HIF-1α/VEGF signaling axis / Z. Qing, H. Huang, S. Yang [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2021. – Vol. 540. – P. 42-50. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.12.104.
42. Prolyl hydroxylase domain 2 reduction enhances skeletal muscle tissue regeneration after soft tissue trauma in mice / S. Settelmeier, T. Schreiber, J. Mäki [et al.] // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15. – P. e0233261. DOI: 10.1371/journal.pone.0233261.
43. Hypoxia-inducible factor 1α and its role in lung injury: adaptive or maladaptive / M.V. Suresh, S. Balijepalli, S. Solanki [et al.] // Inflammation. – 2023. – Vol. 46. – P. 491-508. DOI: 10.1007/s10753-022-01769-z.
44. Molecular mechanisms involved in hypoxia-induced alterations in bone remodeling / R. Usategui-Martín, R. Rigual, M. Ruiz-Mambrilla [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23. – P. 3233. DOI: 10.3390/ijms23063233.
45. Hypoxia and tissue regeneration: adaptive mechanisms / I.C. Vásquez Vélez, F. Gómez-Valenzuela, R. Martínez-Zamudio [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26. – No. 19. – P. 9272. DOI: 10.3390/ijms26199272.
46. Genetic variation in HIF-2α attenuates ventilatory sensitivity and carotid body growth in chronic hypoxia in high-altitude deer mice / C.M. Ivy, J.P. Velotta, Z.A. Cheviron, G.R. Scott // J. Physiol. – 2022. – Vol. 600. – P. 4207-4225. DOI: 10.1113/JP282798
47. Limited oxygen in standard cell culture alters metabolism and function of differentiated cells / J. Tan, S. Virtue, D.M. Norris [et al.] // EMBO J. – 2024. – Vol. 43. – P. 2127-2165. DOI: 10.1038/s44318-024-00084-7.
48. Role of HIF-1α-activated IL-22/IL-22R1/Bmi1 signaling modulates the self-renewal of cardiac stem cells in acute myocardial ischemia / W. Lee, S.-L. Lin, C.-S. Chiang [et al.] // Stem Cell Rev. Rep. – 2024. – Vol. 20. – P. 2194-2214. DOI: 10.1007/s12015-024-10774-8.
49. Expression of Notch–HIF-1α signaling pathway in liver regeneration of rats / Y. Li, Y. Xu, R. Wang [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2020. – Vol. 48. – P. 0300060520943790. DOI: 10.1177/0300060520943790.
50. Hypoxic extracellular vesicles from hiPSCs protect cardiomyocytes from oxidative damage by transferring antioxidant proteins and enhancing Akt/Erk/NRF2 signaling / S. Bobis-Wozowicz, M. Paw, M. Sarna [et al.] // Cell Commun. Signal. – 2024. – Vol. 22. – P. 356. DOI: 10.1186/s12964-024-01722-7.
51. Hypoxia sensing by hepatic stellate cells leads to VEGF-dependent angiogenesis and may contribute to accelerated liver regeneration / K. Dirscherl, M. Schläpfer, B. Roth Z'graggen [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10. – P. 4392. DOI: 10.1038/s41598-020-60709-9.
52. Mitochondrial permeability transition dictates mitochondrial maturation upon switch in cellular identity of hematopoietic precursors / S.P. Dumbali, P.D. Horton, T.I. Moore, P.L. Wenzel // Commun. Biol. – 2024. – Vol. 7. – P. 967. DOI: 10.1038/s42003-024-06671-y.
53. High-altitude adaptation is accompanied by strong signatures of purifying selection in the mitochondrial genomes of three Andean waterfowl / A.M. Graham, P. Lavretsky, R.E. Wilson, K.G. McCracken // PLoS ONE. – 2024. – Vol. 19. – P. e0294842. DOI: 10.1371/journal.pone.0294842.
54. Mitochondrial calcium uniporter (MCU) is involved in an ischemic postconditioning effect against ischemic reperfusion brain injury in mice / H. Sasaki, I. Nakagawa, T. Furuta [et al.] // Cell. Mol. Neurobiol. – 2024. – Vol. 44. – P. 32. DOI: 10.1007/s10571-024-01464-7.
55. Networks that govern cardiomyocyte proliferation to facilitate repair of the injured mammalian heart / D.J. Garry, J. Zhang, T.A. Larson [et al.] //

Methodist DeBakey Cardiovasc. J. – 2023. – Vol. 19. – P. 16-25. DOI: 10.14797/mdcvj.1300.
56. Impact of high-altitude hypoxia on bone defect repair: a review of molecular mechanisms and therapeutic implications / P. Chen, Y. Liu, W. Liu [et al.] // Front. Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 842800. DOI: 10.3389/fmed.2022.842800.
57. The effect of hypoxia on myogenic differentiation and multipotency of the skeletal muscle-derived stem cells in mice / M.I. Elashry, M. Kinde, M.C. Klymiuk [et al.] // Stem Cell Res. Ther. – 2022. – Vol. 13. – P. 56. DOI: 10.1186/s13287-022-02730-5.
58. The effect of hypoxia on the proteomic signature of pig adipose-derived stromal/stem cells (pASCs) / J. Bukowska, M. Słowińska, P. Cierniak [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10. – P. 20035. DOI: 10.1038/s41598-020-76796-7.
59. Tremblay, J.C. Global and country-level estimates of human population at high altitude / J.C. Tremblay, P.N. Ainslie // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2021. – Vol. 118. – P. e2102463118. DOI: 10.1073/pnas.2102463118.
60. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association / S.S. Virani, A. Alonso, H.J. Aparicio [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143. – No. 8. – P. e254-e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
61. Role of blood oxygen saturation during post-natal human cardiomyocyte cell cycle activities / L. Ye, L. Qiu, B. Feng [et al.] // JACC Basic Transl. Sci. – 2020. – Vol. 5. – P. 447-460. DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.02.008.
62. Randomized controlled trial of remote ischemic preconditioning in children having cardiac surgery / Y.M. Law, C. Hsu, S.R. Hingorani [et al.] // J. Cardiothorac. Surg. – 2024. – Vol. 19. – P. 5. DOI: 10.1186/s13019-023-02450-8.
63. Salyha, N. Hypoxia modeling techniques: a review / N. Salyha, I. Oliynyk // Heliyon. – 2023. – Vol. 9. – P. e13238. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e13238.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Ирина Хасанбиевна Борукаева – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии человека Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, Нальчик, e-mail: irborukaeva@yandex.ru.
Асият Гисаевна Шокуева – старший преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии человека Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, Нальчик, e-mail: schokueva@yandex.ru.
Татьяна Борисовна Кипкеева – старший преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии человека Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, Нальчик, e-mail: kipkeevatatyana70@mail.ru.
Фатима Валерьевна Шаваева – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии человека Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, Нальчик, e-mail: shavaevafv@mail.ru.
Анзор Аскербиевич Молов – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии человека Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, Нальчик, e-mail: anzormolov71@gmail.com.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Irina Kh. Borukaeva – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Normal and Pathological Human Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, e-mail: irborukaeva@yandex.ru.
Asiyat G. Shokueva – Senior Lecturer, Department of Normal and Pathological Human Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, e-mail: schokueva@yandex.ru.
Tatiana B. Kipkeeva – Senior Lecturer, Department of Normal and Pathological Human Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, e-mail: kipkeevatatyana70@mail.ru.
Fatima V. Shavaeva – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Normal and Pathological Human Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, e-mail: shavaevafv@mail.ru.
Anzor A. Molov – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Normal and Pathological Human Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, e-mail: anzormolov71@gmail.com.

Для цитирования: Интегративный анализ физиологических механизмов адаптации к интервальной гипоксии (обзор литературы) / И.Х. Борукаева, А.Г. Шокуева, Т.Б. Кипкеева [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2026. – Т. 10. – № 1(36). DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_01_4

For citation: Borukaeva I.Kh., Shokueva A.G., Kipkeeva T.B., Shavaeva F.V., Molov A.A. Integrative analysis of physiological mechanisms of adaptation to intermittent hypoxia (literature review). *Modern Issues of Biomedicine*, 2026, vol. 10, no. 1(36). DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_01_4