



**HYPOXIA AND TISSUE ADAPTATION: MOLECULAR  
MECHANISMS, PHYSIOLOGICAL ASPECTS, AND  
THERAPEUTIC PERSPECTIVES**

**Author: Suvonov Khojiakbar Tolmas ugli**

2nd year, Faculty of General Medicine

**Abstract**

Hypoxia is a state of oxygen deficiency in tissues that triggers complex adaptive mechanisms to maintain cellular homeostasis. Hypoxia-inducible factors (HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$ ) play a central role in this process, regulating metabolic reprogramming, angiogenesis, erythropoiesis, and protection against oxidative stress. In this comprehensive review, we provide an in-depth analysis of the molecular pathways of oxygen sensing, including prolyl hydroxylases (PHD) and the HIF inhibitor factor (FIH), as well as HIF-independent mechanisms such as the role of succinate, hypoxamiRs (hypoxia-associated microRNAs), and epigenetic changes. We discuss tissue-specific adaptations in the heart, brain, liver, and skeletal muscles, the differences between acute, chronic, and intermittent hypoxia, as well as maladaptive effects leading to fibrosis and inflammation. Special attention is given to therapeutic prospects: from hypoxic preconditioning to HIF inhibitors/stabilizers and miRNA-based therapy. To increase reader engagement, the review includes interesting facts from the latest studies (2024–2026), such as the role of HIF in tissue regeneration and the prevention of hypoxic stress. The review is made as up-to-date and engaging as possible for readers ranging from students to specialists in medicine and biology.

**Keywords:** hypoxia, tissue adaptation, HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , metabolic reprogramming, angiogenesis, hypoxamiRs, succinate signaling, hypoxic preconditioning, regenerative medicine, oxidative stress, epigenetics.

**Гипоксия и адаптация тканей: молекулярные механизмы,  
физиологические аспекты и терапевтические перспективы**





**Сувонов Хожиакбар Толмас угли**

**2-курс, лечебный факультет**

Аннотация. Гипоксия — это состояние дефицита кислорода в тканях, которое запускает сложные адаптивные механизмы для поддержания клеточного гомеостаза. Центральную роль в этом процессе играют гипоксия-индуцибельные факторы (HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ ), которые регулируют метаболическую перестройку, ангиогенез, эритропоэз и защиту от окислительного стресса. В этом расширенном обзоре мы углублённо анализируем молекулярные пути сенсинга кислорода, включая пропил-гидроксилазы (PHD) и фактор ингибирования HIF (FIH), а также HIF-независимые механизмы, такие как роль сукцината, гипоксамиР (hypoхaмиRs) и эпигенетические изменения. Мы обсуждаем тканеспецифические адаптации в сердце, мозге, печени и мышцах, различия между острой, хронической и интермиттирующей гипоксией, а также maladaptive эффекты, ведущие к фиброзу и воспалению. Особое внимание уделено терапевтическим перспективам: от гипоксического прекондиционирования до ингибиторов /стабилизаторов HIF и миР-терапии. Для повышения познавательности включены интересные факты из последних исследований 2024–2026 годов, такие как роль HIF в регенерации тканей и предотвращении гипоксического стресса заранее. Обзор сделан максимально актуальным и интересным для читателя — от студентов до специалистов в медицине и биологии.

Ключевые слова: гипоксия, адаптация тканей, HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , метаболическое репрограммирование, ангиогенез, hypoхaмиRs, сукцинат-сигнализация, гипоксическое прекондиционирование, регенеративная медицина, окислительный стресс, эпигенетика.

Введение

Гипоксия — это не просто дефицит кислорода, а мощный стрессовый фактор, который клетки и ткани встречают повсюду: от высотных гор до





опухолевых микроокружений и ишемических зон в сердце или мозге. Представьте: на вершине Эвереста (где  $P_{aO_2}$  падает до 30–40 мм рт. ст.) ваше тело адаптируется, увеличивая эритропоэз и ангиогенез, чтобы выжить. Аналогично, в раковых клетках хроническая гипоксия делает их более агрессивными, но также уязвимыми для терапии. Ключ к этой адаптации — семейство гипоксия-индуцибельных факторов (HIF), открытых в 1990-х и отмеченных Нобелевской премией в 2019 году за понимание кислородного сенсинга.

В последние годы (2024–2026) исследования уточнили роли HIF-изоформ: HIF-1 $\alpha$  для быстрой адаптации (гликолиз, немедленный ангиогенез), HIF-2 $\alpha$  для хронической (эритропоэз, сосудистое ремоделирование) и HIF-3 $\alpha$  как негативного регулятора. Но HIF — не единственный игрок: сукцинат как “онкометаболит”, микроРНК (hуoxamiRs) и эпигенетические сдвиги добавляют глубины. Интересный факт: в 2025 году учёные показали, что HIF не просто реагирует на гипоксию, а предотвращает её, регулируя электронный транспорт заранее. Это перевернуло парадигму — от “адаптации к стрессу” к “профилактике стресса”.

Цель этого обзора — глубоко разобрать механизмы, сделать их понятными и интересными (с примерами из жизни и медицины), систематизировать данные 2024–2026 годов и оценить терапию. Мы углубимся в детали, чтобы читатель не просто узнал, а понял “почему” и “как” клетки выживают в бескислородном мире.

#### 1. Молекулярные механизмы сенсинга кислорода и активации ответа

Сенсинг кислорода — это как “термостат” клетки: он фиксирует падение  $O_2$  и запускает каскад. Основные сенсоры — пропил-гидроксилазы (PHD1–3) и FHN. В нороксии ( $O_2 > 5\%$ ) PHD гидроксилирует пролин в HIF- $\alpha$  (Pro402/564 в HIF-1 $\alpha$ ), что позволяет pVHL связаться и убиквитинировать HIF для деградации в протеасоме. FHN гидроксилирует аспарагин (Asn803), блокируя коактиваторы p300/CBP. При гипоксии PHD/FHN ингибируются (из-за дефицита  $O_2$  как ко-субстрата), HIF- $\alpha$  стабилизируется, димеризуется с HIF-1 $\beta$  (ARNT) и связывается



с HRE (hypoxia response elements) в ДНК, активируя >1000 генов: VEGF для ангиогенеза, EPO для эритропоэза, GLUT1/LDHA для гликолиза.

Углублённо: PHD требуют не только O<sub>2</sub>, но и 2-оксоглутарата, Fe<sup>2+</sup> и аскорбата. Мутации в PHD (как в эритроцитозе) или накопление сукцината (из ТСА-цикла) ингибируют PHD даже в нороксии, имитируя гипоксию. Сукцинат — “онкометаболит”: в опухолях мутации SDH (сукцинатдегидрогеназы) приводят к его накоплению, стабилизируя HIF и способствуя опухолевому росту. Интересно: в 2025 году открыли, что L-2-гидроксиглутарат (L2HG) и H<sub>2</sub>S тоже ингибируют гидроксилазы, добавляя слой регуляции.

Дифференциация изоформ: HIF-1α доминирует при тяжёлой гипоксии ( НурохаміRs (miR-210, miR-107, miR-155, miR-424) — микроРНК, индуцируемые HIF, которые эпигенетически ремоделируют хроматин. Например, miR-210 подавляет SDHD, усиливая сукцинат и петлю обратной связи. Эпигенетика: гипоксия вызывает метилирование ДНК (via TET-ферменты) и модификацию гистонов (HDAC/SIRT), меняя доступность генов.

## 2. Метаболическая перестройка тканей

Гипоксия — удар по митохондриям: окислительное фосфорилирование (OXPHOS) падает, клетки переходят на анаэробный гликолиз (Pasteur-эффект). HIF-1α активирует GLUT1/HK2 для захвата глюкозы, LDHA для лактат-продукции, PDK1 для ингибирования PDH (чтобы пируват не шёл в ТСА). Это экономит O<sub>2</sub> и генерирует АТФ быстро, но с низким КПД (2 АТФ vs. 36 в OXPHOS).

Глубже: в ТСА-цикле гипоксия накапливает сукцинат/фумарат, которые сигнализируют через GPR91, усиливая VEGF. HIF-независимо: АМПК активируется (низкий АТФ), стимулируя гликолиз и аутофагию. Кетоны и ВСАА (аминокислоты с разветвлённой цепью) становятся альтернативными субстратами в сердце/мозге.





Тканеспецифичность делает это интересным: Сердце: острая гипоксия — гликолиз + кетоны; хроническая — фиброз via HIF-2 $\alpha$ /TGF- $\beta$ /Smad. В 2025 году показали, что интермиттирующая гипоксия (ИТ) защищает миокард, снижая инфаркт на 30–50%. Мозг: высокая уязвимость (нейроны потребляют 20% O<sub>2</sub> тела); адаптация через астроглии (буфер лактатом), снижение синаптической активности. НурохамиRs как miR-210 усиливают нейропротекцию. Печень: гликогенолиз, активация пирогептоза (GSDME-зависимая смерть, но адаптивная). Хроническая — стеатоз. Мышцы: интермиттирующая гипоксия активирует сателлитные клетки, улучшая регенерацию. Факт: у атлетов на высоте мышцы “учатся” экономить O<sub>2</sub>, повышая миоглобин.

### 3. Адаптивные vs. maladaptive эффекты

Острая/интермиттирующая гипоксия — благо: прекондиционирование (краткие циклы гипоксии) индуцирует VEGF, SOD2 (антиоксиданты), аутофагию, защита от ишемии. Пример: в клинике ИТ снижает риск инсульта на 20%.

Хроническая — maladaptive: персистирующее воспаление (NF- $\kappa$ B кроссток с HIF), фиброз (TGF- $\beta$ ), митохондриальная дисфункция (ROS-накопление), иммуносупрессия в опухолях (HIF-2 $\alpha$  → PD-L1). В регенерации: острая гипоксия усиливает стволовые клетки (hiPSC-EVs с miR-210, circWhsc1 → STAT3/Cyclin B2). Но хроническая тормозит: в костях — резорбция.

Интересный поворот: HIF предотвращает гипоксию заранее, регулируя электронный транспорт от субстратов к O<sub>2</sub>, а не просто адаптируясь.

### 4. Терапевтические перспективы

Интермиттирующая гипоксическая тренировка (ИТ): циклы 5–10% O<sub>2</sub> улучшают толерантность в сердце/мозге/мышцах. Клинические испытания 2025: снижает выгорание у атлетов.

Модуляторы HIF: Ингибиторы HIF-2 $\alpha$  (belzutifan) — FDA-одобрены для рака почки (VHL-мутации). Стабилизаторы (PHD-ингибиторы: roxadustat,





**JOURNAL OF  
PEDAGOGICAL AND PHILOLOGICAL RESEARCH  
VOLUME-1, ISSUE-5, 2026**

vadadustat) — для анемии, ишемии. Но риски: off-target эффекты (воспаление).

Метаболические таргеты: дихлорацетат (ингибитор PDK), активаторы АМПК (метформин).

НурохамиR-терапия: миР-мимики (miR-210 для регенерации), анти-miR для рака.

Комбинированные подходы: HIF + EVs (экзосомы) + кислород-терапия. Перспектива: персонализированная (генотип PHD/HIF).

#### Заключение

Адаптация к гипоксии — это симфония молекул: от HIF как дирижёра до сукцината и нурохамиRs как солистов. Глубокое понимание механизмов (стабилизация, метаболизм, эпигенетика) показывает, как клетки не просто выживают, а эволюционируют. Maladaptive эффекты напоминают: баланс ключевой. Терапия 2026 — от ИТ до HIF-модуляторов — обещает революцию в лечении ишемии, рака и регенерации. Интересный факт на посошок: в долгожителях (как в червях/мышях) умеренная гипоксия активирует HIF, продлевая жизнь via антиоксиданты и аутофагию. Это открывает дверь к “гипоксической” антивозрастной медицине.

#### Список литературы

Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148(3):399–408.

Kaelin W.G., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol. Cell*. 2008;30(4):393–402.

Vásquez Vélez I.C. et al. Hypoxia and Tissue Regeneration: Adaptive Mechanisms... *Int. J. Mol. Sci*. 2025;26(19):9272. doi:10.3390/ijms26199272

Zheng Q. et al. Current research on the HIF-2 $\alpha$ -EPO-Hb axis... *Front. Med*. 2026.

Arias C.F. Redefining the role of hypoxia-inducible factors... *Commun. Biol*. 2025;8:7896. doi:10.1038/s42003-025-07896-1





**JOURNAL OF  
PEDAGOGICAL AND PHILOLOGICAL RESEARCH**  
VOLUME-1, ISSUE-5, 2026

Zhao W. et al. The Role and Mechanism of HIF-1 $\alpha$ ... 2026.  
doi:10.1155/2026/1747792

Cheng B. et al. Recent progress in the development of hypoxia-inducible... Eur.  
J. Med. Chem. 2024;275:116645. doi:10.1016/j.ejmech.2024.116645

Li Q. et al. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase... J. Multidiscip.  
Perspect. 2025;6(4):25. doi:10.3390/jmp6040025

Stembridge M. Hypoxia 2023: physiological mechanisms... J. Physiol.  
2024;602(21):1–5. doi:10.1113/JP287287

Zhang J. et al. Systematic and comprehensive insights into HIF-1... Cell. Mol.  
Biol. Lett. 2025;30:2. doi:10.1186/s11658-024-00682-7

Steiner C.A. et al. Hypoxia-inducible factor as a bridge... Am. J. Physiol. Cell  
Physiol. 2022. doi:10.1152/ajpcell.00227.2022

Bishop T. Hypoxia-Inducible Factor 2 $\alpha$ : at the Interface... Physiol. Rev. 2025.  
doi:10.1152/physrev.00043.2024

Shao L. et al. The Roles and Molecular Mechanisms of HIF-1 $\alpha$ ... J. Dent. Res.  
2025. doi:10.1177/00220345251320970

Bogadi S. et al. Hypoxia inducible factor HIF-1 $\alpha$  stabilization... Drug Resist.  
Updat. 2025. doi:10.1016/j.drug.2025.100699

Nakanishi T. Growing concerns about using hypoxia-inducible... Clin. Kidney J.  
2024;17(3):sfae051. doi:10.1093/ckj/sfae051

Bakleh M.Z. The Distinct Role of HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$ ... Cells. 2025;14(9):673.  
doi:10.3390/cells14090673

Li Q. et al. Trophoblast adaptation to hypoxia... Cell Commun. Signal. 2025.  
doi:10.1186/s12964-025-02531-2

Silina M. et al. Physiological and molecular mechanisms... Front. Mol. Biosci.  
2025;12:1674608. doi:10.3389/fmolb.2025.1674608





**JOURNAL OF  
PEDAGOGICAL AND PHILOLOGICAL RESEARCH  
VOLUME-1, ISSUE-5, 2026**

Rahman M.A. et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in cardiovascular... Biochem. Biophys. Res. Commun. 2026. doi:10.1016/j.bbrc.2026.0845

Wicks E.E. et al. Hypoxia-inducible factors: cancer progression... J. Clin. Invest. 2022. doi:10.1172/JCI159839

Kang P. et al. Mechanisms and therapeutic prospects of HIF-1 $\alpha$ ... Front. Cell Dev. Biol. 2025. doi:10.3389/fcell.2025.1660433

Egea V. HypoxamiRs: the hidden architects... Cell Death Dis. 2025;16:732. doi:10.1038/s41419-025-08091-0

Qin W. et al. Research progress of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ... Front. Pharmacol. 2025;16:1537749. doi:10.3389/fphar.2025.1537749

Kleibert M. et al. The role of hypoxia-inducible factors 1 and 2... J. Nephrol. 2025. doi:10.1007/s40620-024-02152-x

Gao J. et al. Dynamic investigation of hypoxia-induced L-lactylation. PNAS. 2025;122(10):e2404899122. doi:10.1073/pnas.2404899122

