

УДК 612.273.2; 612.172  
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-79-84>

Ю. Я. ФАХРЕТДИНОВА, М. В. БАЛЫКИН

## Молекулярно-клеточные механизмы адаптации сердца к гипобарической гипоксии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Ульяновский государственный университет»

432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

E-mail: Yulia.bikbai@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 16.04.26; принята к печати 26.06.26

### Резюме

**Цель** – оценить динамику морфофункциональных изменений и экспрессию генов, индуцированных гипоксией, в миокарде крыс на разных этапах адаптации к прерывистой гипобарической гипоксии. **Материалы и методы.** Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар (n=72). Прерывистую гипобарическую гипоксию (ПГГ) моделировали в барокамере с имитацией подъема на высоту 6500 м над у. м. (5 мин подъем, 10 мин высота, 5 мин спуск; 5 циклов, 6 раз в неделю, 30 суток). До и после циклов брали кровь для определения газового состава. Окрашенные и просветленные гистологические препараты левого желудочка использовали для определения количества и диаметра мышечных волокон и капилляров. Динамику экспрессии генов *HIF1A*, *NOS3*, *VEGFA* и *EPOR* определяли методом ОТ-ПЦР. Структурно-функциональные изменения оценивали в контрольной группе и на 1-е, 15-е, 30-е сутки. **Результаты.** Во время сеансов ПГГ напряжение кислорода в артериальной крови снижается до 52–57 мм рт. ст. В первые дни наблюдаются реактивные сосудистые изменения, сопровождающиеся повышением экспрессии *HIF1A* более чем в 10 раз. На 15-е и 30-е сутки, по мере адаптации к ПГГ, выявлено статистически значимое увеличение общего количества капилляров: на 7,5 % и на 10,7 % соответственно. На этих же сроках отмечено повышение экспрессии *VEGFA* и *NOS3* в 3 раза, а *EPOR* – в 2 раза на 30-е сутки относительно контрольных значений. **Заключение.** Сеансы прерывистой гипобарической гипоксии сопровождаются экспрессией гена *HIF1A* в миокарде на всех этапах месячной адаптации к гипоксии, с одновременной активацией генов *NOS3*, *EPOR* и *VEGFA*. На ранних этапах установлены реактивные изменения, которые по мере увеличения сроков гипоксического воздействия сменяются структурной перестройкой капиллярного русла, что может свидетельствовать об улучшении кровоснабжения миокарда и формировании структурных признаков адаптации сердца к гипоксии.

**Ключевые слова:** гипобарическая гипоксия, крысы, миокард, адаптация, гипоксией-индуцированный фактор, гены, индуцированные гипоксией

**Для цитирования:** Фахретдинова Ю. Я., Балыкин М. В. Молекулярно-клеточные механизмы адаптации сердца к гипобарической гипоксии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2026. Т. 25, № 3. С. 79–84. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-79-84>.

UDC 612.273.2; 612.172  
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-79-84>

YULIYA Ya. FAKHRETDINOVA, MIKHAIL V. BALYKIN

## Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiac Adaptation to Hypobaric Hypoxia

Ulyanovsk State University

42, Tolstogo str., Ulyanovsk, Russia, 432017

E-mail: Yulia.bikbai@yandex.ru

Received 16.04.26; accepted 26.06.26

### Summary

**Objective.** To evaluate the dynamics of morphofunctional changes and the expression of hypoxia-induced genes in the rat myocardium at different stages of adaptation to intermittent hypobaric hypoxia. **Materials and Methods.** The study was conducted on male Wistar rats (n=72). Intermittent hypobaric hypoxia (IHH) was modeled in a pressure chamber simulating an ascent to 6,500 m above sea level (5 min ascent, 10 min at altitude, 5 min descent; 5 cycles, 6 times a week, for 30 days). Blood was collected before and after the cycles to determine gas composition. Stained and cleared histological preparations of the left ventricle were used to determine the number and diameter of muscle fibers and capillaries. The dynamics of *HIF1A*, *NOS3*, *VEGFA*, and *EPOR* gene expression were determined by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Structural and functional changes were assessed in the control group and on days 1, 15, and 30. **Results.** During intermittent hypobaric hypoxia sessions, arterial blood oxygen tension decreased to 52–57 mm Hg. In the first days, reactive vascular changes were observed, accompanied by a more than 10-fold increase in *HIF1A* expression. On days 15 and 30, as adaptation to intermittent hypobaric hypoxia progressed, a statistically significant increase in the total capillary count was observed: by 7.5 % and 10.7 %, respectively. At the same time points, a three-fold increase in *VEGFA* and *NOS3* expression was observed, while *EPOR* increased two-fold on day 30 relative to control values. **Conclusion.** Intermittent hypobaric hypoxia sessions are accompanied by increased *HIF1A* gene expression in the myocardium at all stages of month-long adaptation to hypoxia, with simultaneous activation of the *NOS3*, *EPOR*, and *VEGFA* genes. In the early stages, reactive changes were observed, which, as the duration of hypoxic exposure increased, were replaced by structural remodelling of the capillary bed, indicating improved myocardial blood supply and the formation of structural signs of cardiac adaptation to hypoxia.

**Keywords:** hypobaric hypoxia, rats, myocardium, adaptation, hypoxia inducible factor, hypoxia-induced genes

**For citation:** Fakhretdinova Yu. Ya., Balykin M. V. Molecular and cellular mechanisms of cardiac adaptation to hypobaric hypoxia. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2026;25(3):79–84. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-79-84>.

## Введение

Гипоксия представляет собой стрессорный фактор, инициирующий каскад компенсаторно-адаптационных реакций в миокарде, направленных на поддержание его функциональной активности в условиях дефицита кислорода. К адаптивным механизмам, разворачивающимся в сердце, относят процессы ангиогенеза и ремоделирования микроциркуляторного русла, инициации кардиопротекторных и антиапоптотических механизмов, активацию антиоксидантной системы, а также усиление обменных процессов [1].

Одним из ключевых проявлений этих механизмов являются сосудисто-тканевые изменения, в основе которых лежит воздействие ряда сигнальных молекул, обеспечивающих их координацию. К числу наиболее значимых из них относятся оксид азота (NO), регулирующий сосудистый тонус [2], сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), индуцирующий увеличение площади микроциркуляторного русла [3], а также система эритропоэтин-рецептор (EPO–EPOR), участвующая в процессах ангиогенеза и реализующая кардиопротекторные эффекты [4].

В последние годы особое внимание уделяется гипоксией-индуцируемым факторам (HIF), среди которых HIF-1A рассматривается как ключевой регулятор транскрипции генов, вовлеченных в адаптацию к гипоксии [5]. Активация HIF-1A обеспечивает координированную регуляцию экспрессии множества генов, включая *NOS3*, *VEGFA* и *EPO*, что определяет его ключевую роль в реализации как функциональных, так и структурных изменений в миокарде при гипоксическом воздействии.

В имеющихся исследованиях основное внимание уделено отдельным звеньям адаптации к гипоксии, в то время как комплексная оценка совместной динамики сосудисто-тканевых изменений и экспрессии *HIF1A*, *NOS3*, *VEGFA*, *EPOR* на разных сроках прерывистой гипобарической гипоксии представлена фрагментарно. Соответственно, остается открытым вопрос соотношения ранних реактивных изменений сосудистого русла и поздних адаптационных процессов, а также вклада исследуемых генов в эти изменения. В связи с чем была поставлена цель: оценить динамику морфофункциональных изменений и экспрессию генов, индуцированных гипоксией, в миокарде крыс на разных этапах адаптации к прерывистой гипобарической гипоксии.

## Материалы и методы исследования

Для проведения исследования использовали белых крыс-самцов линии Вистар (n=72). Подготовку животных к эксперименту проводили в соответствии с рекомендациями о гуманном обращении с лабораторными животными, изложенными в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по защите животных, используемых для научных целей. Иссле-

дование одобрено Локальным этическим комитетом УлГУ ИМЭиФК (протокол № 23 от 08.04.2026).

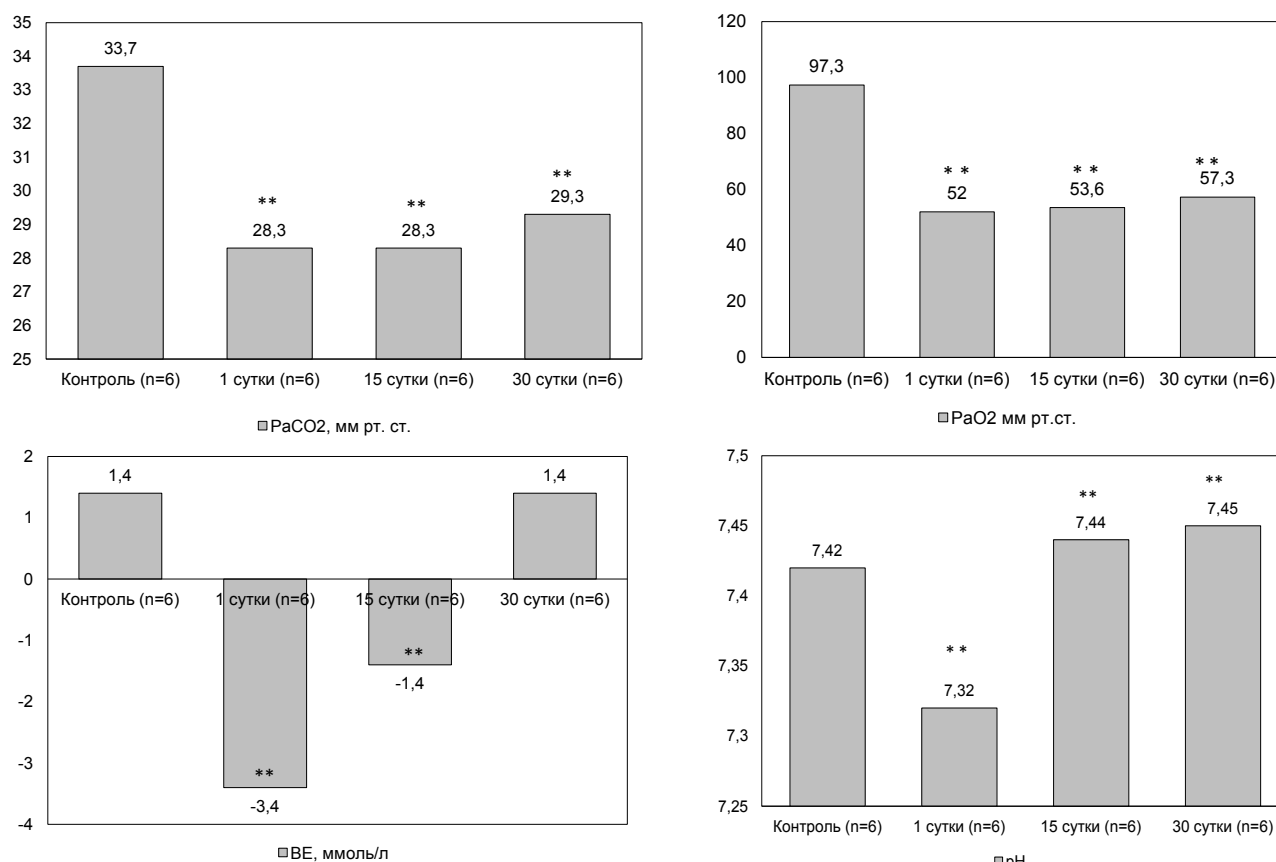
Гипоксические воздействия моделировали в барокамере подъемом животных на эквивалент высоты 6500 м (Рв=330 мм рт. ст.). Отдельный гипоксический цикл включал 5-минутный подъем, 10-минутную экспозицию на «высоте», 5-минутный спуск и 5-минутное восстановление (нормоксия). Сеансы проводили ежедневно в первой половине дня (5 циклов, 6 раз в неделю) в течение 30 суток. Морфофункциональные изменения оценивали на 1-е, 15-е и 30-е сутки.

Для оценки состояния газового состава артериальной крови из хвостовой артерии животных сразу после завершения цикла ПГТ определяли напряжение  $O_2$  (PaO<sub>2</sub>), CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) и pH с использованием микрогазоанализатора ЭЦ-60 (ООО «НПП «Кверти-Мед», Россия), рассчитывали дефицит/избыток буферных оснований (BE).

Для оценки структурных изменений и состояния микроциркуляторного русла после выведения из опыта (раствор гексенала и KCl) у части исследуемых крыс (n=24) производили посмертное контрастирование сосудов водной суспензией туши (1:1). Для оценки морфологических изменений (n=24) готовили гистологические срезы толщиной 4–5 мкм левого желудочка сердца, которые окрашивали гематоксилин-эозином. С использованием программы ImageJ (National Institutes of Health, США) на просветленных и окрашенных срезах подсчитывали количество ( $N_v$ ) и диаметр капилляров ( $D_v$ ), мышечных волокон ( $N_v$ ,  $D_v$ ) в стандартном поле зрения (мм<sup>2</sup>), рассчитывали отношение количества капилляров к волокнам ( $N_k/N_v$ ).

Для анализа экспрессии генов выделяли общую РНК из миокарда левого желудочка (n=24) сразу после выведения животных из опыта. Экстракцию проводили с использованием набора «Проба НК», концентрацию и чистоту РНК оценивали спектрофотометрически. Для анализа экспрессии генов общую РНК подвергали обратной транскрипции для синтеза кДНК, которую использовали в качестве матрицы для ОТ-ПЦР, обеспечивающей амплификацию целевых последовательностей мРНК генов *HIF1A*, *NOS3*, *VEGFA* и *EPOR* (CFX96 Touch Real-Time, Bio-Rad, США). Уровень экспрессии целевых генов нормировали по референсному гену GAPDH. Все образцы анализировали в двух повторах с отрицательными контролями. Праймеры подбирали по данным NCBI GenBank с использованием программ OligoMaster и Primer-BLAST.

Обработку данных выполняли в R v.4.5.1 (RStudio) и Microsoft Excel 2024. Ввиду малого объема выборок применяли непараметрические методы. Сравнение независимых групп выполняли с помощью критерия Краскела – Уоллиса. При обнаружении статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ) проводили попарные сравнения с использованием U-критерия Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль].



Газовый состав и кислотно-основное состояние артериальной крови крыс на разных этапах прерывистой гипобарической гипоксии: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  (U-критерий Манна – Уитни)

Gas composition and acid-base balance of arterial blood in rats at different stages of intermittent hypobaric hypoxia: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$  (Mann – Whitney U test)

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что в первый день исследования  $\text{PaO}_2$  снижалось до 52–57 мм рт. ст., что соответствует критическому уровню развития тканевой гипоксии и нарушениям окислительного метаболизма [6]. Дополнительным подтверждением гипоксии служили снижение pH ( $p = 0,0006$ ) и сдвиг кислотно-основного состояния (КОС) в сторону метаболического ацидоза (рисунок).

В ранее проведенных исследованиях показано, что в ходе гипоксических циклов изменения газового состава крови носят сходный характер, при этом в период нормоксии происходит его восстановление до контрольных значений [7], в связи с чем каждый новый цикл начинается на фоне нормализации  $\text{PaO}_2$ . Такой режим прерывистой гипоксемии, регламентированный по времени, снижает риск гипоксического повреждения тканей и определяет характер метаболических и компенсаторно-приспособительных реакций [6].

По мере увеличения сроков ПГГ на 30-е сутки отмечалась тенденция к повышению  $\text{PaO}_2$  на фоне значимого увеличения pH ( $p = 0,001$ ), умеренной гипокапнии и стабилизации BE, что свидетельствует о сдвиге КОС в сторону респираторного алкалоза и указывает на компенсацию метаболических изменений, отмеченных в первый день ПГГ (рисунок).

Изменение газового состава и КОС в артериальной крови становится пусковым фактором мобилизации системных компенсаторных механизмов,

включающих усиление насосной функции сердца и объемного кровотока, которые обеспечивают экстренное увеличение доставки  $\text{O}_2$  к органам и тканям в условиях гипоксии [8]. При этом усиление активности сердца при выраженной артериальной гипоксемии сопровождается увеличением энергетических затрат и кислородного запроса миокарда, создавая дополнительные предпосылки для развития тканевой гипоксии и формирования морфофункциональных изменений в кардиомиоцитах [8].

Результаты исследования показали, что в первый день исследования в миокарде левого желудочка отмечается просветление мышечных волокон и ядер кардиомиоцитов, выраженное полнокровие сосудистого русла, набухание стенок артериальных сосудов, расширение интерстициальных и паравазальных пространств, что свидетельствует о повышении сосудистой проницаемости и появлении сосудистых и внесосудистых реактивных изменений в сердце. По мере увеличения сроков гипоксической тренировки реактивные изменения приобретают характер структурного ремоделирования миокарда. Так на 15–30-е сутки тренировки реактивные изменения, отмеченные в первый день эксперимента, сглаживаются, признаки отека мышечных волокон исчезают на фоне уплотнения и увеличения диаметра кардиомиоцитов (табл. 1). Эти изменения служат признаком структурной адаптации, в основе которой лежит гиперплазия внутриклеточных структур: увеличение массы и числа митохондрий, емкости саркоплазматического ре-

## Сосудисто-тканевые отношения в миокарде на разных этапах прерывистой гипобарической гипоксии

Table 1

## Vascular-tissue parameters and ratios in the myocardium at different stages of intermittent hypobaric hypoxia

| Показатель             | Контроль (n=6)    | 1-е сутки (n=6)   | 15-е сутки (n=6)    | 30-е сутки (n=6)    |
|------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| N. к., мм <sup>2</sup> | 3830 [3674; 3986] | 3968 [3805; 4131] | 4120 [3920; 4320]   | 4242 [4083; 4401]** |
| D. к., мкм             | 3,9 [3,7; 4,1]    | 4,5 [4,4; 4,6]**  | 4,6 [4,5; 4,7]**    | 4,5 [4,3; 4,7]**    |
| N. в., мм <sup>2</sup> | 3610 [3427; 3793] | 3540 [3342; 3738] | 3390 [3167; 3613]   | 3290 [3073; 3507]   |
| D. в., мкм             | 9,2 [8,7; 9,7]    | 9,8 [8,7; 10,9]   | 13,8 [13,4; 14,2]** | 13,5 [12,5; 14,5]** |
| Nc/Nv, у. е.,          | 1,06 [0,97; 1,16] | 1,12 [1,01; 1,22] | 1,21 [1,11; 1,32]*  | 1,28 [1,17; 1,41]** |

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 – нижний квартиль (25-й перцентиль), Q3 – верхний квартиль (75-й перцентиль). \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  (U-критерий Манна – Уитни).

тикулума, активация синтеза сократительных белков [1], обеспечивающих саногенный эффект гипоксии и повышение функциональных резервов миокарда.

Важным фактором, определяющим характер адаптации миокарда при гипоксии, является компенсаторное увеличение кровотока, опосредованного совокупностью нервных, гуморальных и метаболических факторов [9]. При ПГГ, вариациях газового состава и рН крови действие этих механизмов может носить кумулятивный характер, определяя реактивные и долгосрочные сосудистые изменения в органе, что широко используется для улучшения кровоснабжения и расширения функциональных резервов сердца [6].

Результаты исследования показали, что двухнедельный курс гипоксической тренировки приводит к увеличению общего количества капилляров на 7,5 %, их диаметра ( $p=0,004$ ) и отношения числа капилляров к числу кардиомиоцитов ( $p=0,03$ ) (табл. 1). На 30-е сутки это соотношения сохраняются: капиллярный резерв в среднем возрастает на 10,7 % ( $p=0,002$ ), отношение числа капилляров к числу мышечных волокон – на 20,8 %. Увеличение капилляризации миокарда приводит к снижению диффузионных расстояний для кислорода и способствует улучшению кислородного обеспечения миокарда.

Таким образом, прерывистая гипоксия приводит к фазовым морфофункциональным изменениям в миокарде. На ранних этапах адаптации отмечаются изменения, сопряженные с реактивной гиперемией миокарда. По мере адаптации реактивные процессы сменяются стойкими морфофункциональными перестройками, связанными с увеличением размеров кардиомиоцитов и повышением плотности капиллярной сети, что свидетельствует о формировании структурного ремоделирования миокарда, повышающего его сократительную способность. В основе этих компенсаторно-приспособительных реакций и структурных преобразований в миокарде лежат молекулярно-клеточные механизмы, индуцируемые тканевой гипоксией [10].

Одним из ключевых компонентов гипоксически-индуцированного ответа является ген *NOS3*, обеспечивающий синтез оксида азота (NO) эндотелиальными клетками и регуляцию сосудистого тонуса. Результаты исследования показали, что экспрессия гена *NOS3* возрастает уже после однократной гипоксической тренировки, продолжая увеличиваться к 15-м суткам и достигая максимума на 30-е сутки.

Повышение экспрессии *NOS3* сопровождается усилением синтеза NO, который, диффундируя в гладкомышечные клетки сосудов, инициирует каскад реакций, приводящих к их вазодилатации [2]. Таким образом, можно полагать, что в условиях гипоксии повышение экспрессии *NOS3* лежит в основе реактивных изменений сосудов микрогемодикуляции, увеличения диаметров и числа функционирующих капилляров [11], отражая реализацию NO-зависимых механизмов адаптации миокарда к дефициту кислорода (табл. 2).

По результатам исследования с увеличением сроков адаптации реактивные изменения капиллярного русла сменяются структурными, что проявляется увеличением общего количества капилляров на 15-е и 30-е сутки. Перестройка капиллярного русла определяется балансом проангиогенных (VEGF, FGF, Ang-1) и антиангиогенных (angiostatin, endostatin, TSP-1) факторов [3], среди которых ключевую роль играет VEGF – высокоспецифический митоген, стимулирующий ангиогенез и васкулогенез и синтезирующийся при экспрессии генов семейства VEGF [12]. Результаты нашего исследования показали, что экспрессия гена *VEGFA* статистически значимо увеличивается в поздние сроки ПГГ (15-е и 30-е сутки), более чем в 2 раза к 30-м суткам ( $p=0,004$ ). Учитывая, что как ген *VEGFA* [13], так и его рецепторы VEGFR1 и VEGFR2 [14] экспрессируются кардиомиоцитами, можно предположить, что увеличение числа капилляров в миокарде сопряжено с повышением экспрессии *VEGFA* и участием *VEGF-A* в структурной перестройке капиллярного русла при адаптации к гипоксии.

Помимо генов *NOS3* и *VEGFA* важную роль в адаптации миокарда к гипоксии играет эритропоэтин (*EPO*). Известно, что помимо участия в эритропоэзе, в негемопозитических тканях белок *EPO* вовлечен в ангиогенез, предотвращение апоптоза и регуляцию стресс-реакций [15], реализуя свои эффекты через связывание с рецептором *EPOR* и активацию тирозинкиназы Jak2 [16]. В настоящем исследовании в миокарде левого желудочка выявлено повышение экспрессии гена *EPOR* уже после однократного гипоксического воздействия с последующим статистически значимым увеличением на 15-е ( $p=0,04$ ) и 30-е сутки ( $p=0,004$ ).

Таблица 2

## Динамика экспрессии генов в миокарде на разных этапах прерывистой гипобарической гипоксии

Table 2

## Dynamics of gene expression in the myocardium at different stages of intermittent hypobaric hypoxia

| Показатель      | Контроль (n=6)    | 1-е сутки (n=6)     | 15-е сутки (n=6)    | 30-е сутки (n=6)    |
|-----------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| HIF1A, усл. ед. | 0,02 [0,01; 0,04] | 0,29 [0,27; 0,39]** | 0,24 [0,18; 0,29]** | 0,1 [0,07; 0,14]**  |
| VEGFA, усл. ед. | 0,15 [0,14; 0,18] | 0,05 [0,05; 0,07]** | 0,28 [0,24; 0,31]** | 0,44 [0,44; 0,48]** |
| EPOR, усл. ед.  | 0,13 [0,08; 0,15] | 0,12 [0,1; 0,15]    | 0,17 [0,16; 0,22]*  | 0,28 [0,23; 0,29]** |
| NOS3, усл. ед.  | 0,53 [0,42; 0,62] | 1,01 [0,99; 1,08]** | 1,37 [1,34; 1,39]   | 1,58 [1,52; 1,68]** |

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 – нижний квартиль (25-й перцентиль), Q3 – верхний квартиль (75-й перцентиль). \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  (U-критерий Манна – Уитни).

По всей видимости, такое увеличение экспрессии *EPOR* связано с повышением экспрессии гена *EPO* и уровня белков *EPO* кардиомиоцитами [17]. Соответственно, экспрессия *EPOR*, зарегистрированная в настоящем исследовании, и дальнейшая активация сигнального пути *EPO–EPOR* отражают активацию кардиопротекторных механизмов в сердце и способствует поддержанию функциональной устойчивости миокарда в условиях длительной гипоксии [18].

Активация экспрессии генов *NOS3*, *VEGFA* и *EPOR* осуществляется под воздействием комплекса регуляторных факторов, среди которых ключевую роль играет гипоксией-индуцируемый фактор HIF. Известно, что HIF активирует широкий спектр генов, вовлеченных в адаптацию к гипоксии, включая рассматриваемые в настоящем исследовании [5]. По результатам исследования установлено значительное повышение экспрессии гена *HIF1A* в 1-й день ПГТ (табл. 2).

Известно, что *HIF1A* кодирует  $\alpha$ -субъединицу, которая в условиях нормоксии подвергается гидроксилированию пролилгидроксилазами с последующей деградацией в протеосомах, тогда как при дефиците кислорода ее стабилизация обеспечивает образование активного комплекса с  $\beta$ -субъединицей. Данный комплекс связывается с HRE-последовательностями в промоторных областях генов и инициирует их транскрипционную активацию [5]. Установлено, что гены *NOS3* [19], *VEGFA* [20] и *EPO* [21] содержат HRE-элементы, что позволяет рассматривать повышение экспрессии гена *HIF1A* как один из ключевых факторов их активации. Вместе с тем в условиях гипоксии уровень экспрессии указанных генов определяется не только HIF-зависимыми механизмами, но и влиянием самого дефицита кислорода, провоспалительных цитокинов, метаболических и окислительных сигналов.

С увеличением сроков ПГТ (15-е и 30-е сутки) отмечается снижение экспрессии *HIF1A*, в то время как высокая активность *NOS3*, *VEGFA* и *EPOR* сохраняется, что, по-видимому, объясняется включением дополнительных уровней регуляции, в частности частичным переходом к доминированию *HIF2A*, компенсирующему снижение активности *HIF1A* [22].

Таким образом, на ранних этапах адаптации к ПГТ происходит повышение экспрессии *EPOR* и *NOS3* на фоне высокой активности *HIF1A*, тогда как по

мере адаптации его экспрессия снижается, сопровождаясь увеличением уровня *VEGFA* и сохранением повышенной активности генов *EPOR* и *NOS3*, что отражает переход от реактивных к долговременным механизмам адаптации миокарда к гипоксии.

### Заключение

Сеансы прерывистой гипобарической гипоксии сопровождаются развитием артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии, которые запускают компенсаторно-приспособительные механизмы и способствуют формированию морфофункциональных изменений в миокарде. В основе этих процессов лежат молекулярно-клеточные механизмы регуляции экспрессии генов, чувствительных к дефициту кислорода.

Ключевую роль в реализации гипоксического ответа играет согласованная активация регуляторных и эффекторных звеньев, представленных, с одной стороны, гипоксией-индуцируемым фактором *HIF-1A*, а с другой – генами, чувствительными к гипоксии, в частности *NOS3*, *VEGFA* и *EPOR*, участвующими в обеспечении сосудистых и кардиопротекторных эффектов. Установлено, что сеансы прерывистой гипобарической гипоксии сопровождаются экспрессией гена *HIF1A* в миокарде на протяжении месячной адаптации к гипоксии, указывая на его участие в поддержании пролонгированного гипоксически-индуцированного транскрипционного ответа. На фоне увеличения *HIF1A* выявлена повышенная экспрессия генов *NOS3*, *EPOR* и *VEGFA*, что может отражать активацию ключевых эффекторных звеньев гипоксической адаптации, формируемую как за счет *HIF-1A*-зависимой индукции, так и при участии дополнительных регуляторных механизмов, поддерживающих функциональную активность миокарда в условиях длительного дефицита кислорода.

Повышенная экспрессия гипоксией чувствительных генов в ранние этапы гипоксической тренировки сопряжена реактивными изменениями, которые по мере увеличения сроков ПГТ сменяются структурной перестройкой капиллярного русла, проявляющейся увеличением количества капилляров и сосудисто-тканевых соотношений, что может свидетельствовать об улучшении кровоснабжения миокарда и формировании структурных признаков адаптации сердца к гипоксии.

**Конфликт интересов / Conflict of Interest**

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

**Литература / References**

1. Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: Российская академия наук, 2019. 214 с. [Lukyanova LD. Signaling mechanisms of hypoxia. Moscow: Russian Academy of Sciences; 2019. 214 p. (In Russ.)].
2. Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 Jan;284(1):R1–12. Doi: 10.1152/ajpregu.00323.2002.
3. Eelen G, Treps L, Li X, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated. *Circ Res*. 2020 Jul 3;127(2):310–329. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316851.
4. Chateaueux S, Grigorakaki C, Morceau F, et al. Erythropoietin, erythropoiesis and beyond. *Biochem Pharmacol*. 2011 Nov 15;82(10):1291–303. Doi: 10.1016/j.bcp.2011.06.045.
5. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012 Feb 3;148(3):399–408. Doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
6. Колчинская А. З., Цыганова Т. Н., Остапенко Л. А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2003. 406 с. [Kolchinskaya AZ, Tsyganova TN, Ostapenko OA. Normobaric interval hypoxic training in medicine and sports. Moscow: Medicine; 2003. 406 p. (In Russ.)]. ISBN 5-225-04169-8.
7. Балыкин М. В., Сагидова С. А., Жарков А. В. и др. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1α и морфофункциональные изменения в миокарде // Ульяновский медико-биологический журнал. 2017. № 2. С. 125–134. [Balykin MV, Sagidova SA, Zharkov AV, et al. The effect of intermittent hypobaric hypoxia on HIF-1α expression and morphofunctional changes in the myocardium. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2017;(2):125–134. (In Russ.)]. Doi: 10.23648/UMBJ.2017.26.6227.
8. Балыкин М. В., Каркобатов Х. Д. Системные и органические механизмы кислородного обеспечения организма в условиях высокогорья // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2012. Т. 98, № 1. С. 127–136. [Balykin MV, Karkobatox KhD. Systemic and organic mechanisms of oxygen supply to the body in high-altitude conditions. *Russian Physiological Journal named after I. M. Sechenov*. 2012;98(1):127–136. (In Russ.)].
9. Бондаренко Н. Н., Можейко Е. Ю., Паниева Н. Ю. и др. Адаптация коронарной макро- и микроциркуляторной системы к экзогенной нормобарической гипоксии // Университетская клиника. 2024. № 2 (51). С. 83–92. [Bondarenko NN, Mozheiko EYu, Panieva NYu, et al. Adaptation of the macro- and microcirculation system to exogenous normobaric hypoxia. *Clinical medicine*. 2024;(2(51)):83–92. (In Russ.)].
10. Бондаренко Н. Н., Хомутов Е. В., Ряполова Т. Л. и др. Молекулярно-клеточные механизмы ответа организма на гипоксию // Ульяновский медико-биологический журнал. 2023. № 2. С. 6–29. [Bondarenko NN, Khomutov EV, Ryapolova TL, et al. Molecular and cellular mechanisms of hypoxic response. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2023;(2):6–29. (In Russ.)]. Doi: 10.34014/2227-1848-2023-2-6-29.
11. Сагидова С. А., Балыкин М. В. Влияние гипоксической нагрузки на изменения микроциркуляторного русла в различных отделах сердца крыс // Ульяновский медико-биологический журнал. 2012. № 1. С. 82–88. [Sagidova SA, Balykin MV. Influence of hypoxemic training on changes of microcirculation vessels in various parts of rats hearts. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2012;(1):82–88. (In Russ.)].
12. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw*. 2009 Dec;20(4):158–63. Doi: 10.1684/ecn.2009.0170.
13. Giordano FJ, Gerber HP, Williams SP, et al. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 May 8;98(10):5780–5. Doi: 10.1073/pnas.091415198.
14. Braile M, Marcella S, Cristinziano L, et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 26;21(15):5294. Doi: 10.3390/ijms21155294.
15. Wright GL, Hanlon P, Amin K, et al. Erythropoietin receptor expression in adult rat cardiomyocytes is associated with an acute cardioprotective effect for recombinant erythropoietin during ischemia-reperfusion injury. *FASEB J*. 2004 Jun;18(9):1031–3. Doi: 10.1096/fj.03-1289ffe.
16. El Hasnaoui-Saadani R, Marchant D, Pichon A, et al. Epo deficiency alters cardiac adaptation to chronic hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Apr 1;186(2):146–54. Doi: 10.1016/j.resp.2013.01.003.
17. Marrow JP, Alshamali R, Edgett BA, et al. Cardiomyocyte crosstalk with endothelium modulates cardiac structure, function, and ischemia-reperfusion injury susceptibility through erythropoietin. *Front Physiol*. 2024 Jul 1;15:1397049. Doi: 10.3389/fphys.2024.1397049.
18. Cantarelli C, Angeletti A, Cravedi P. Erythropoietin, a multifaceted protein with innate and adaptive immune modulatory activity. *Am J Transplant*. 2019 Sep;19(9):2407–2414. Doi: 10.1111/ajt.15369.
19. Coulet F, Nadaud S, Agrapart M, Soubrier F. Identification of hypoxia-response element in the human endothelial nitric-oxide synthase gene promoter. *J Biol Chem*. 2003 Nov 21;278(47):46230–40. Doi: 10.1074/jbc.M305420200.
20. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol*. 1996 Sep;16(9):4604–13. Doi: 10.1128/MCB.16.9.4604.
21. Imagawa S, Goldberg MA, Doweiko J, Bunn HF. Regulatory elements of the erythropoietin gene. *Blood*. 1991 Jan 15;77(2):278–85. Doi: 10.1182/blood.v77.2.278.278.
22. Фахретдинова Ю. Я., Балыкин М. В. Динамика экспрессии HIF-1α и HIF-2α в миокарде крыс на разных этапах адаптации к гипоксии // Вестник медицины и образования. 2025. № 2 (10). С. 65–72. [Fakhretdinova YuYa, Balykin MV. Dynamics of HIF-1α and HIF-2α expression in rat myocardium at different stages of adaptation to hypoxia. *Bulletin of Medicine and Education*. 2025;(2(10)):65–72. (In Russ.)]. Doi: 10.70948/1694-8459-2025-2(10)-65-72.

**Информация об авторах**

**Фахретдинова Юлия Яшаровна** – младший научный сотрудник лаборатории разработки и получения тест-систем и фармвеществ, Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия, e-mail: Yulia.bikbai@yandex.ru.

**Балыкин Михаил Васильевич** – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой адаптивной физической культуры, Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия, e-mail: balmv@yandex.ru.

**Author Information**

**Fakhretdinova Yuliya Ya.** – Junior Researcher, Laboratory for the Development and Production of Test Systems and Pharmaceutical Substances, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, e-mail: Yulia.bikbai@yandex.ru

**Balykin Mikhail V.** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head, Department of Adaptive Physical Education, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, e-mail: balmv@yandex.ru.