

## Э. О. Асанов, И. А. Дыба, Е. Д. Осьмак, Л. Г. Полягушко ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ И ЛЕГОЧНЫЙ ГАЗООБМЕН У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХОЗЛ: ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК

ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев  
НТУУ «КПИ», г. Киев

### ВЕНТИЛЯЦІЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЛЕГЕНЕВИЙ ГАЗООБМІН У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХОЗЛ: ВПЛИВ ГІПОКСИЧНИХ ТРЕНУВАНЬ

Е. О. Асанов, І. А. Діба, Є. Д. Осьмак, Л. Г. Полягушко

Резюме

**Мета** — вивчити ефективність впливу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на вентиляційну функцію легень і газообмін у легенях у хворих похилого віку з ХОЗЛ.

**Методи.** Обстежено 24 хворих похилого віку з ХОЗЛ і 17 практично здорових людей похилого віку. Визначали вентиляцію легень, дифузійну здатність та рівномірність вентиляції легень, сатурацію крові. Курс гіпоксичних тренувань складався з 10 щоденних сеансів, кожен з яких включав в себе цикли, що чергуються 5-хвилинним диханням гіпоксичною сумішшю і 5-хвилинним диханням атмосферним повітрям (всього 3 п'ятихвилинних цикли дихання гіпоксичною сумішшю).

**Результати.** Застосування гіпоксичних тренувань приводило до поліпшення вентиляції легень, збільшення резервів системи зовнішнього дихання і підвищення бронхіальної прохідності у хворих похилого віку з ХОЗЛ. Це сприяло поліпшенню у них рівномірності вентиляції та дифузійної здатності легень і, як наслідок, призводило до підвищення сатурації крові.

**Висновки.** Гіпоксичні тренування є ефективним інструментом терапії бронхіальної обструкції і підвищення ефективності легеневого газообміну у хворих похилого віку з ХОЗЛ. При цьому, завдяки використанню автоматизованого комплексу «Гіпотрон-М» з сучасним програмним забезпеченням, проведення гіпоксичних тренувань є найбільш ефективним і безпечним.

**Ключові слова:** ХОЗЛ, вентиляція, газообмін у легенях, інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування, старіння.

Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 3, С. 35–38.

Асанов Эрвин Османович

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

Отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов

Главный научный сотрудник, д. мед. н.

67, ул. Вышгородская, Киев, 04114, Украина

Тел.: 38 044 360-57-86, eoasanov@ukr.net

### VENTILATION AND PULMONARY GAS EXCHANGE IN OLDERLY PATIENTS WITH COPD: INFLUENCE OF HYPOXIC TRAINING

E. O. Asanov, I. A. Dyba, E. D. Osmak, L. G. Polyagushko

Abstract

**Aim:** to study the effectiveness of the influence of interval normobaric hypoxic training on lung function and gas exchange in elderly patients with COPD.

**Methods.** 24 elderly patients with COPD and 17 healthy older age people were examined. We assessed lung ventilation, lung diffusion capacity, uniformity of mechanical ventilation, blood oxygen saturation. Hypoxic training course consisted of 10 daily sessions. Each training cycle consisted of 5 minutes of breathing with hypoxic mixture and 5 minutes of breathing with atmosphere air (3 five-minute cycles of breathing with hypoxic mixture in total).

**Results.** Use of hypoxic training resulted in improved lung ventilation, increased the reserves of external respiratory system and increase bronchial passage in elderly patients with COPD. This helped to improve the uniformity of their ventilation and the diffusion capacity and, as a consequence, led to an increase in blood oxygen saturation.

**Conclusions.** Hypoxic training is an effective tool for treatment of bronchial obstruction and improvement of the effectiveness of pulmonary gas exchange in elderly patients with COPD. At the same time, due to the use of automated complex "Gipotron-M" with up-to-date software, hypoxic training appear to be effective and safe.

**Key words:** COPD, lung ventilation and gas exchange, interval normobaric hypoxic training and aging.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 3:35–38.

Erwin O. Asanov

SI "D. F. Chebotarev Institute of gerontology NAMS of Ukraine",

Department of internal clinical physiology and pathology

Chief research assistant, doctor of medicine

67, Vishgorodska str., Kyiv, 04114, Ukraine

Tel.: 38 044 360-57-86, eoasanov@ukr.net

Основой развития возрастной патологии, в том числе ХОЗЛ, являются возрастные изменения обмена веществ и функций организма. В организме пожилого человека развиваются предпосылки возникновения ХОЗЛ и/или утяжеления её течения [4, 8, 14]. В процессе старения снижается вентиляция и бронхиальная проходимость, уменьшается эффективность легочного газообмена, развиваются гипоксические нарушения в тканях [4, 8, 14].

Роль возраста в развитии ХОЗЛ отмечается также в международных протоколах [6, 10, 11]. Исследования показали возможность обратимости бронхиальной обструкции у больных ХОЗЛ, что нашло отражение в определении этой патологии в глобальной инициативе GOLD [11]. С другой стороны, несмотря на значительный прогресс в терапии ХОЗЛ, эффективность её у больных старших возрастов остается достаточно низкой [8, 13]. Кроме того, возможности использования медикамен-

тозной терапии в пожилом возрасте зачастую ограничены. С одной стороны, это связано со снижением выделительной функции печени и почек при старении. С другой стороны, у людей пожилого возраста имеет место полиморбидность и, как следствие, полипрагмазия, что также ограничивает использование медикаментозной терапии. Очевидно, что, наряду с традиционными методами лечения, требуются новые безмедикаментозные подходы в терапии ХОЗЛ у пожилых пациентов. В этой связи представляют интерес интервальные нормобарические гипоксические тренировки (ИНГТ) — безмедикаментозный метод лечения, основой которого является периодическое дыхание гипоксической смесью при нормальном барометрическом давлении [1, 3].

Основой применения ИНГТ является развитие в организме комплекса адаптивных реакций на гипоксию [2, 3, 15]. В ответ на гипоксический стимул включаются механизмы адаптации и регуляции системы дыхания, газообмена и кровообращения [2, 3, 12, 15]. При этом усиливается эффективность всех звеньев транспорта

кислорода — активизируется дыхание, легочный газообмен, системный кровоток, улучшается микроциркуляция, повышается активность дыхательных ферментов и антиоксидантных систем, увеличивается жизненная емкость легких, угнетаются процессы перекисного окисления липидов [2, 3, 15]. Благодаря ИНГТ повышается сенсорный ответ на гипоксию, что проявляется усилением вентиляторного ответа на гипоксическое воздействие [1, 3, 5]. Под влиянием ИНГТ увеличивается дыхательный объем, улучшаются вентиляционно-перфузионные соотношения [3, 5, 15]. Как показывают данные литературы, под влиянием ИНГТ улучшается физическая и умственная работоспособность, повышается устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды [2, 3, 9]. ИНГТ оказывают позитивное влияние на иммунную систему, а также уменьшают побочные действия медикаментов [12, 15].

Несмотря на довольно широкое применение ИНГТ в профилактической, клинической и спортивной медицине на протяжении последних лет [1–3, 5, 12, 15], эффективность использования этого метода для терапии нарушений легочного газообмена у больных ХОЗЛ пожилого возраста практически не изучалась.

Данная работа рассматривает возможность применения ИНГТ для терапии нарушений вентиляции и легочного газообмена у больных пожилого возраста с ХОЗЛ.

### Материал и методы исследования

В обследование включены 24 пожилых больных ХОЗЛ, I–II ст., вне обострения, группы риска А и В, с давностью заболевания от 8 до 24 лет. Тип и степень выраженности нарушений вентиляционной функции легких оценивались по показателям спирографии и кривой “поток-объем” форсированного выдоха на аппарате “Spirobank” (Mir, Италия). Участие в исследовании было добровольным, все пациенты получили подробную информацию об исследовании и подписали информированное согласие.

В качестве группы сравнения обследованы 17 практически здоровых пожилых людей.

До и после курса ИНГТ у обследуемых определяли вентиляционную функцию легких и бронхиальную проходимость, а также показатели, отражающие состояние легочного газообмена: диффузионную способность легких ( $DL_{CO}$ ) определяли по  $CO$  методом устойчивого состояния на аппарате “Годарт” (Голландия), равномерность вентиляции легких (РВЛ) — методом разведения гелия с помощью гелиометра «ПООЛ-1» (СССР), сатурацию крови ( $SpO_2$ ) регистрировали с помощью монитора “ЮМ-300” (“ЮТАС”, Украина).

На протяжении исследования у пожилых больных с ХОЗЛ допускалось использование ингаляторного  $\beta_2$ -агониста короткого действия сальбутамола по требованию как препарата неотложной помощи для облегчения симптомов ХОЗЛ.

Для проведения ИНГТ использовали автоматизированный программно-аппаратный комплекс «Гипотрон-М» (Украина), созданный Киевскими учеными НТУУ «КПИ». Работа аппарата основана на методе возвратного дыхания, когда вдох и выдох осуществляется в

закрытый контур заданного объема. Вследствие потребления кислорода организмом его концентрация во вдыхаемом воздухе уменьшается до заданной концентрации, после чего поддерживается на неизменном уровне. Концентрация углекислого газа в газовой смеси поддерживается на уровне не выше 0,5 % путем поглощения натронной известью.

Преимуществами автоматизированного программно-аппаратного комплекса «Гипотрон-М» является возможность дозировать уровень гипоксической нагрузки, контролировать параметры сатурации, вентиляции, сердечно-сосудистой системы. Также комплекс, благодаря оригинальному программному обеспечению, позволяет мониторить параметры кардиореспираторной системы непосредственно во время гипоксической экспозиции. Это позволяет добиться высокой терапевтической эффективности и безопасности при проведении гипоксических тренировок.

Курс тренировок состоял из 10 ежедневных сеансов, каждый из которых включал в себя чередующиеся циклы 5 минутного дыхания гипоксической смесью и 5 минутного дыхания атмосферным воздухом (всего 3 пятиминутных цикла дыхания гипоксической смесью).

Уровень гипоксии, при котором проводятся тренировки, является одним из наиболее важных факторов лечебного воздействия. Для обеспечения лечебного эффекта гипоксия должна быть достаточно выраженной. С другой стороны, чрезмерное гипоксическое воздействие может вызвать развитие нежелательных побочных явлений. Существующий подход, при котором тренирующий уровень гипоксии одинаков для всех, более удобен и легок в применении. Однако при этом не учитывается индивидуальная переносимость и устойчивость к гипоксическому воздействию. Поэтому при рутинном использовании метода гипоксических тренировок существует вероятность того, что гипоксическое воздействие будет либо недостаточным, либо чрезмерным.

В нашей работе при подборе тренирующего уровня гипоксии мы использовали индивидуальный подход. С этой целью перед курсом гипоксических тренировок для определения индивидуального гипоксического порога проводили гипоксическую пробу с постепенным уменьшением концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси на автоматизированном программно-аппаратном комплексе «Гипотрон-М» “Гипотрон-М” (Украина). Гипоксическая проба позволяет определить индивидуальный гипоксический порог — уровень концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси, при котором еще не возникают негативные явления в организме. Индивидуальный гипоксический порог определяли по реакции организма на гипоксическое воздействие. Для этого при проведении гипоксической пробы проводили мониторинг параметров вентиляции, гемодинамики, ЭКГ. Также при проведении пробы мониторовали сатурацию крови кислородом ( $SpO_2$ ) — параметра, отражающего степень артериальной гипоксемии. Повреждающее действие гипоксии начинает проявляться при падении напряжения кислорода в крови ( $PaO_2$ ) до 46–50 мм рт. ст., что соответствует показателю  $SpO_2$  80 % [3]. Поэтому можно считать, что этот

уровень  $SpO_2$  является пороговым.

Гипоксическую пробу прекращали при достижении пороговых значений показателей вентиляции, гемодинамики,  $SpO_2$ , содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси. Для проведения тренировок использовали гипоксическую смесь, в которой содержание  $O_2$  было на 1–2 % выше, чем в гипоксической смеси, при котором была прекращена гипоксическая проба. Более подробно методика проведения гипоксической пробы описана нами ранее [7].

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики. Полученные выборки имели распределение, близкое к нормальному, поэтому применяли параметрические статистические процедуры. Достоверность сдвигов средних величин определяли в соответствии с парным  $t$  критерием Стьюдента для зависимых выборок.

### Результаты исследования и их обсуждение

Обследование показало, что у больных ХОЗЛ пожилого возраста значительно снижены, по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, показатели вентиляционной функции легких и бронхиальной проходимости (табл. 1). Нарушения вентиляционной функции легких и бронхиальной проходимости у больных пожилого возраста с ХОЗЛ приводят к изменениям легочного газообмена, которые проявляются в снижении РВЛ и  $DL_{CO}$  (табл. 1). В результате бронхиальной обструкции, снижения диффузионной способности легких и равномерности вентиляции легких у больных пожилого возраста с ХОЗЛ закономерно развивается артериальная гипоксемия. Проведенные исследования показали, что у больных ХОЗЛ пожилого возраста имеет место снижение сатурации крови, по сравнению с пожилыми здоровыми людьми (табл. 1).

Анализ применения ИНГТ у пожилых больных с ХОЗЛ показал следующее. После курса ИНГТ у пожилых больных с ХОЗЛ отмечалось достоверное улучшение вентиляционной функции легких (табл. 2). Это проявля-

Таблица 2

### Показатели вентиляционной функции легких и легочного газообмена у пожилых больных с ХОЗЛ до и после курса ИНГТ

Показатели	До ИНГТ	После ИНГТ, сдвиг
VT, л	0,53 ± 0,18	0,12 ± 0,04*
RR, мин <sup>-1</sup>	18,9 ± 0,22	-1,2 ± 0,11*
IRV, л	1,58 ± 0,25	0,18 ± 0,10
ERV, л	0,76 ± 0,12	0,18 ± 0,06*
VE, л/мин	10,22 ± 0,28	1,33 ± 0,28*
MVV, л/мин	82,24 ± 2,36	7,35 ± 1,27*
FVC, л	2,87 ± 0,15	0,50 ± 0,15*
FEV <sub>1</sub> , л/с	1,69 ± 0,33	0,56 ± 0,21*
FEV <sub>1</sub> /FVC	0,59 ± 0,04	0,07 ± 0,04
PEF, л/с	4,37 ± 0,22	0,57 ± 0,20*
MEF <sub>25</sub> , л/с	1,87 ± 0,32	0,41 ± 0,13*
MEF <sub>50</sub> , л/с	1,25 ± 0,11	0,32 ± 0,15*
MEF <sub>75</sub> , л/с	1,15 ± 0,16	0,17 ± 0,15
SpO <sub>2</sub> воздух, %	95,50 ± 0,17*	1,52 ± 0,44*
DLco воздух, мл/мин/мм рт. ст.	16,44 ± 0,38	2,12 ± 0,24*
Время разведения гелия, мин	4,66 ± 0,17	0,55 ± 0,10*

Примечание: \* — сдвиги достоверны,  $p < 0,05$ .

лось в увеличении FVC и VE. Наблюдаемые изменения, вероятно, происходили вследствие развития механизмов компенсации и улучшения вентиляции плохо вентилируемых участков легких. Отмечалось также незначительное, но достоверное увеличение ERV в результате курса ИНГТ. Объяснить это можно ростом силы дыхательных мышц и повышением проходимости бронхов под влиянием гипоксических тренировок.

Как показал анализ проведенных исследований, наряду с улучшением вентиляционной функции, применение ИНГТ приводило к увеличению резервов системы внешнего дыхания у пожилых больных с ХОЗЛ. Сделанный вывод подтверждается увеличением у них MVV после курсового использования ИНГТ (табл. 2).

Клинически значимое влияние ИНГТ оказывали и на бронхиальную проходимость у пожилых больных с ХОЗЛ (табл. 2). Об этом свидетельствует увеличение скоростных показателей, характеризующих улучшение бронхиальной проходимости, в основном, на уровне средних и крупных бронхов (табл. 2).

Изучение влияния курсового использования ИНГТ на состояние легочного газообмена позволило установить повышение  $SpO_2$  у больных пожилого возраста с ХОЗЛ. Как известно,  $SpO_2$  является интегральным показателем, отражающим эффективность газообмена в легких. При этом уровень  $SpO_2$  определяется как вентиляцией легких, бронхиальной проходимостью, так и равномерностью вентиляции и диффузионной способностью легких. Подтверждением этому, как показали проведенные исследования, является улучшение РВЛ у больных пожилого возраста с ХОЗЛ в результате проведенных гипоксических тренировок (табл. 2). Повышение РВЛ должно приводить к повышению поверхности газообмена и улучшению условий альвеоло-капиллярной диффузии. Действительно, изучение  $DL_{CO}$  показало, что после курса ИНГТ отмечается достоверный прирост этого показателя у пожилых людей с ХОЗЛ.

Таблица 1

### Показатели вентиляционной функции легких и легочного газообмена у пожилых здоровых людей и пожилых больных с ХОЗЛ

Показатели	здоровые	ХОЗЛ
VT, л	0,66 ± 0,17	0,53 ± 0,18
IRV, л	1,69 ± 0,32	1,58 ± 0,25
ERV, л	1,16 ± 0,09	0,76 ± 0,12*
VE, л/мин	11,03 ± 0,30	10,22 ± 0,28*
MVV, л/мин	107,32 ± 3,12	82,24 ± 2,36*
FVC, л	3,51 ± 0,12	2,87 ± 0,15*
FEV <sub>1</sub> , л/с	2,55 ± 0,12	1,69 ± 0,33*
FEV <sub>1</sub> /FVC	0,73 ± 0,03	0,59 ± 0,04*
SpO <sub>2</sub> воздух, %	97,62 ± 0,12	95,50 ± 0,17*
DLco воздух, мл/мин/мм рт. ст.	21,32 ± 0,24	16,44 ± 0,38*
Время разведения гелия, мин	3,86 ± 0,13	4,66 ± 0,17*

Примечание: \* — различия достоверны по сравнению с показателями здоровых пожилых людей,  $p < 0,05$ .

Важно отметить, что, несмотря на хорошую переносимость и высокую безопасность ИНГТ, перед их использованием у больных с ХОЗЛ, особенно пожилого возраста, необходимо тщательно оценивать состояние пациента и определять показания и противопоказания к проведению данной терапии. Реакция легочного газообмена на периодическую гипоксию обусловлена раздражением хеморецепторов артерий при снижении напряжения кислорода в артериальной крови [2, 3]. Это приводит к стимуляции дыхательного центра в продолговатом мозге и активации вентиляции и газообмена [2, 3, 5, 9]. Это является одним из механизмов положительного влияния ИНГТ на вентиляцию и легочных газообмен. Однако у больных с ХОЗЛ III и IV ст. наблюдается выраженная артериальная гипоксемия, в ответ на которую задействованы все компенсаторные механизмы. Это проявляется развитием одышки, эритроцитоза, метаболического ацидоза

со смещением кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и изменением сродства гемоглобина к кислороду. Поэтому у этой категории пациентов компенсаторные механизмы почти исчерпаны. В этом случае, применении ИНГТ может быть нецелесообразным или даже привести к ухудшению состояния пациента.

### Выводы

В заключение следует отметить, что ИНГТ могут быть дополнением или альтернативой традиционным методам лечения и являются эффективным инструментом терапии бронхиальной обструкции и повышения эффективности легочного газообмена у больных пожилого возраста с ХОЗЛ. При этом, благодаря использованию автоматизированного комплекса «Гипотрон-М» с современным программным обеспечением, проведение ИНГТ является наиболее эффективным и безопасным.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Асанов, Э. О. Изменения вентиляционной функции легких у людей пожилого возраста при адаптации к периодической гипоксии [Текст] / Э. О. Асанов // Укр. пульмонолог. журнал. — 2006. — № 2. — С. 68–69.
2. Зильбер, А. П. Этюды респираторной медицины [Текст] / А. П. Зильбер. — Москва: «МЭДпресс-информ», 2007. — 792 с.
3. Колчинская, А. З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте [Текст] / А. З. Колчинская, Т. Н. Цыганова, Л. А. Остапенко — Москва: Медицина, 2003. — 408 с.
4. Коркушко, О. В. Возрастные изменения дыхательной системы при старении и их роль в развитии бронхолегочной патологии [Текст] / О. В. Коркушко, Д. Ф. Чеботарев, Н. Д. Чеботарев // Укр. пульмонолог. журнал. — 2005. — № 3 (додаток) — С. 35–41.
5. Малюта, В. Использование интервальной нормобарической гипоксии для реабилитации высококвалифицированных спортсменов футболистов [Текст] / В. Малюта, М. И. Левашов // Физиол. журн. — 2001. — Т. 47, № 1, ч. 2. — С. 66–71.
6. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care: NICE clinical guideline. Update: June 2010 / National Institute for Health and Clinical Excellence. Available at: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
7. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей [Текст] / О. В. Коркушко [та ін.] // Проблемы старения и долголетия. — 2004. — № 2. — С. 155–161.
8. Dyer, C. The interaction of ageing and lung disease [Text] / C. Dyer // Chron. Respir. Dis. — 2012. — Vol. 9, № 1. — P. 63–67.
9. Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia [Text] / G. E. Foster [et al.] // J. Physiol. — 2005. — Vol. 567. — P. 689–699.
10. Gibson, G. J. Chronic obstructive pulmonary disease: investigations and assessment of severity [Text] / G. J. Gibson, W. MacNee // Eur. Respir. Mon. — 2006. — Vol. 38. — P. 24–40.
11. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and prevention of COPD (revised 2015) [Электронный ресурс]. — Режим доступу: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
12. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease [Text] / M. Burtcher [et al.] // Intern. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 96. — P. 247–254.
13. Miller, M. R. Structural and physiological age-associated changes in aging lungs [Text] / M. R. Miller // Semin. Respir. Crit Care Med. — 2010. — Vol. 31. — P. 521–527.
14. Pride, N. B. Ageing and changes in lung mechanics [Text] / N. B. Pride // Eur. Respir. J. — 2005. — 26, № 4. — P. 563–565.
15. Transcriptional responses to intermittent hypoxia [Text] / J. Nanduri [et al.] // Respir. Physiol. Neurobiol. — 2008. — Vol. 164, № 1–2. — P. 277–281.

### REFERENCES

1. Asanov EO. *Izmeneniya ventilatsionnoy funktsii legkikh u lyudey pozhylogo vozrastapi adaptatsii k periodicheskoy gipoksii* (Changes in pulmonary ventilation function in elderly people during adaptation to periodic hypoxia). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2006;No 2:68–69.
2. Zilber AP. *Etyudy respiratornoy meditsyny* (Studies of respiratory medicine). Moscow: MEDpress-inform. 2007;792 p.
3. Kolchinskaya AZ, Tsyganova TN, Ostapenko LA. *Normobaricheskaya intervalnaya gipoksicheskaya trenerovka v meditsine i sporte* (Normobaric interval hypoxic training in medicine and sport). Moscow: Meditsina. 2003;408 p.
4. Korkushko OV, Chebotarev DF, Chebotarev ND. *Vozrastnyye izmeneniya dykhatelnoy sistemy i ikh rol v razvitiy bronkholegochnoy patologii* (Age-related changes of the respiratory system during aging and their role in the development of bronchopulmonary pathology). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2005;No 3(Dodatok):68–69.
5. Malyuta V, Levashov MI. *Ispolzovaniye intervalnoy normobaricheskoy gipoksii dlya reabilitatsii vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov futbolistov* (Using interval normobaric hypoxia for rehabilitation of qualified soccer players). *Fiziol. Zhurn*. 2001;No 1(47(chast 2)):66–71.
6. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care: NICE clinical guideline. Update: June 2010 / National Institute for Health and Clinical Excellence. Available at: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
7. Korkushko OV, et al. *Effektivnost intervalnykh normobaricheskikh gipoksicheskikh trenerovok u pozhylykh lyudey* (The effectiveness of interval normobaric hypoxic training in the elderly). *Problemy stareniya i dolgoletiya*. 2004;No 2:155–161.
8. Dyer C. The interaction of ageing and lung disease. *Chron. Respir. Dis*. 2012;9(1):63–67.
9. Foster GE, et al. Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia. *J. Physiol*. 2005;567:689–699.
10. Gibson GJ, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease: investigations and assessment of severity. *Eur. Respir. Mon*. 2006;38:24–40.
11. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and prevention of COPD. (revised 2015) Available at: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
12. Burtcher M, et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *Intern. J. Cardiol*. 2004;96:247–254.
13. Miller MR. Structural and physiological age-associated changes in aging lungs. *Semin. Respir. Crit Care Med*. 2010;31:521–527.
14. Pride NB. Ageing and changes in lung mechanics. *Eur. Respir. J*. 2005;26(4):563–565.
15. Nanduri J, et al. Transcriptional responses to intermittent hypoxia. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2008;164(1–2):277–281.