

## Е. О. Асанов, Ю. І. Голубова, І. А. Дибя, С. О. Асанова ОСОБЛИВОСТІ СТІЙКОСТІ ДО ГІПОКСІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ  
Компанія фармаркетинга «Здраво», м. Київ

### ОСОБЕННОСТИ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Э. О. Асанов, Ю. И. Голубова, И. А. Дыба, С. О. Асанова

Резюме

**Цель исследования** — изучить особенности устойчивости к гипоксии у больных пожилого возраста с ХОЗЛ.

**Материал и методы.** Обследовано 46 больных пожилого возраста с ХОЗЛ и 18 практически здоровых пожилых людей. Определяли устойчивость к гипоксии путем проведения гипоксической пробы с вдыханием 12 % O<sub>2</sub> в течение 20 минут. Оценивали состояние вентиляции и сатурации крови.

**Результаты.** При гипоксическом воздействии снижение SpO<sub>2</sub> и развитие артериальной гипоксемии у больных пожилого возраста с ХОЗЛ более значительно, по сравнению со здоровыми людьми пожилого возраста. Установлено, что среди больных пожилого возраста с ХОЗЛ и здоровых людей пожилого возраста есть лица с сохраненной и сниженной устойчивостью к гипоксии. Однако сниженная устойчивость к гипоксии значительно чаще наблюдается среди больных пожилого возраста с ХОЗЛ. Снижение устойчивости к гипоксии у больных пожилого возраста с ХОЗЛ связано со степенью бронхиальной обструкции: ухудшение бронхиальной проходимости приводит к снижению устойчивости к гипоксии. У больных пожилого возраста с ХОЗЛ со сниженной устойчивостью к гипоксии снижено соотношение ΔVE/ΔSpO<sub>2</sub> и замедлена реакция вентиляции на гипоксическое воздействие.

**Выводы.** Среди здоровых людей пожилого возраста и больных пожилого возраста с ХОЗЛ есть лица со сниженной и сохраненной устойчивостью к гипоксии. У больных пожилого возраста с ХОЗЛ снижение устойчивости к гипоксии наблюдается значительно чаще. Снижение устойчивости к гипоксии более характерно для больных с умеренной, чем с легкой степенью бронхиальной обструкции. У больных пожилого возраста с ХОЗЛ со сниженной устойчивостью к гипоксии недостаточная вентиляционная реакция на гипоксию и снижена чувствительность хеморефлекса.

**Ключевые слова:** ХОЗЛ, пожилой возраст, устойчивость к гипоксии, вентиляция, сатурация.

Укр. пульмонол. журнал. 2021;29(3):36–40:

Асанов Ервін Османович

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»

Відділ клінічної фізіології та патології внутрішніх органів

Головний науковий співробітник

Доктор мед. наук

вул. Вишгородська 67, м. Київ, 04114

Тел. +38 (044) 432-86-77

eoasanov@ukr.net

### FEATURES OF RESISTANCE TO HYPOXIA IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

E. O. Asanov, Yu. I. Golubova, I. A. Dyba, S. O. Asanova

Abstract

**Aim:** to study the features of resistance to hypoxia in elderly patients with COPD.

**Material and methods.** We examined 46 elderly patients with COPD and 18 apparently healthy elderly people. Hypoxia resistance was determined by performing a hypoxic test with inhalation of 12 % O<sub>2</sub> for 20 minutes. The state of ventilation and blood saturation were assessed.

**Results.** Hypoxia caused the reduction of SpO<sub>2</sub> and the development of arterial hypoxemia in elderly patients with COPD, which were more significant than in healthy elderly people. It was found that among elderly patients with COPD and healthy elderly subjects there were people with preserved and reduced resistance to hypoxia. However, reduced resistance to hypoxia was much more common in elderly patients with COPD. Decreased resistance to hypoxia in elderly patients with COPD was associated with the degree of bronchial obstruction: deterioration of bronchial passability led to reduced resistance to hypoxia. Elderly patients with COPD with reduced resistance to hypoxia had a decrease in the ΔVE/ΔSpO<sub>2</sub> ratio and a slow ventilation response to hypoxic exposure.

**Conclusions.** Among healthy elderly people and elderly patients with COPD there were subjects with reduced and preserved resistance to hypoxia. Decreased resistance to hypoxia was much more common in elderly patients with COPD. Decreased resistance to hypoxia was more common in patients with moderate than mild bronchial obstruction. Elderly patients with COPD with reduced resistance to hypoxia had reduced ventilation response to hypoxia and chemoreflex sensitivity.

**Key words:** COPD, older age, resistance to hypoxia, ventilation, saturation.

Ukr. Pulmonol. J. 2021;29(3):36–40:

Ervin Asanov

SI "Institute of Gerontology named by D. F. Chebotarev NAMS of Ukraine"

Department of clinical physiology and pathology of internal organs

Principal scientific researcher,

MD, DMS

67, Vyshgorodska str., 04114, Kyiv, Ukraine

Tel. +38 (095) 419-60-38

eoasanov@ukr.net

Гіпоксія та гіпоксичні порушення гомеостазу є важливою патогенетичною ланкою при різних патологічних станах. Реакція організму на гіпоксичний вплив складний, багатокомпонентний, взаємопов'язаний та взаємозалежний процес, в який залучені різні системи організму, зокрема, дихальна, серцево-судинна, киснево-транспортна системи, система клітинних дихальних ферментів. Механізми адаптації на гіпоксію спрямовані на під-

тримку кислотного, метаболічного та енергетичного гомеостазу організму. Слід відмітити, що не тільки досконалість регуляторних механізмів, але і морфофункціональний стан тканин та системна організація забезпечують здатність організму протистояти гіпоксичним змінам [1, 2]. Це і визначає стійкість до гіпоксії та відображає здатність організму протистояти змінам гомеостазу в умовах гіпоксії.

Гіпоксія та гіпоксичні зміни в організмі супроводжують також деякі фізіологічні процеси, зокрема, старіння. У людей похилого та старечого віку недовік кисневого забезпечення органів та систем призводить до розвитку

гіпоксичних зрушень та тканинної гіпоксії [2]. Це сприяє зниженню стійкості до гіпоксії, яке є характерною особливістю вікової реакції на гіпоксію [2, 3]. Саме це створює передумови для розвитку легеневої патології, зокрема, ХОЗЛ у осіб старшого віку, та посилює її перебіг. Тому, зокрема, захворюваність на ХОЗЛ та смертність від нього зростає з віком [4, 5].

Артеріальна гіпоксемія, тканинна гіпоксія та зниження стійкості до гіпоксії у хворих похилого віку з ХОЗЛ сприяють посиленню симптомів хвороби, зниженню фізичної активності, якості життя та розвитку ускладнень [6-9].

Поряд з цим, стійкість організму до гіпоксії визначає не тільки оцінку перебігу і прогнозу хвороби, але і рівень здоров'я, здатність протидіяти несприятливим факторам. Підвищення стійкості організму до гіпоксії також визначає ефективність лікувальних заходів [9].

Таким чином, важлива роль стійкості організму до гіпоксії в розвитку і патогенезі ХОЗЛ, зокрема, у хворих похилого віку, визначає актуальність цієї проблеми на сучасному етапі розвитку медичної науки [1, 2, 9].

Але питання щодо особливостей стійкості до гіпоксії у хворих з ХОЗЛ похилого віку залишились нез'ясованими.

Мета дослідження — Вивчити особливості стійкості до гіпоксії у хворих похилого віку з ХОЗЛ.

#### Матеріал та методи дослідження

Обстежено 46 хворих з ХОЗЛ похилого віку (60–74 роки), GOLD 1-2, поза загостренням, з давністю захворювання від 7 до 26 років, клінічні групи — А і В. Тип і ступінь вираженості порушень вентиляційної функції легень оцінювалися за показниками спірометрії і кривої «потік–об'єм» форсованого видиху на апараті «Spirobank» (Mir, Італія). Діагноз ХОЗЛ встановлювався у відповідності з рекомендаціями GOLD та наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013.

Всі пацієнти отримували відповідну бронхолітичну терапію протягом не менше двох місяців до включення в дослідження.

В якості групи контролю обстежено 18 практично здорових людей похилого віку (60–74 роки).

Дослідження проводилося у відповідності з етичними рекомендаціями. Участь в дослідженні була добровільною, все обстежувані отримали детальну інформацію про дослідження і підписали інформовану згоду. Всі процедури дослідження, інформація для пацієнта, форма інформованої згоди були погоджені комісією з питань етики клінічного сектору ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Стійкість до гіпоксії — це здатність організму протистояти змінам гомеостазу в умовах гіпоксії. Для визначення стійкості організму до гіпоксії у хворих з ХОЗЛ похилого віку проводили гіпоксичну пробу із вдиханням гіпоксичної газової суміші з 12 % вмістом кисню протягом двадцяти хвилин. Виміри проводилися на 17–18 хвилині дихання гіпоксичною сумішшю. Показники вентиляції (хвилинний об'єм дихання (VE), дихальний об'єм (VT), частоту дихання (F) та сатурацію крові (SpO<sub>2</sub>) реєстрували протягом 5 хвилин дихання повітрям, 20 хвилин дихання гіпоксичною сумішшю і 5 хвилин після

переходу на дихання повітрям. Ступінь зниження SpO<sub>2</sub> під час проведення гіпоксичної проби відображає здатність організму протистояти гіпоксичному впливу, тобто стійкість до гіпоксії [10].

Варто зазначити, що вдихання гіпоксичної газової суміші із вмістом 12 % O<sub>2</sub> протягом двадцяти хвилин цілком безпечно для людини. Вдихання 12 % O<sub>2</sub> відповідає підйому в гори на висоту 4000 м над рівнем моря, а відомо, що висота 2000–4000 м над рівнем моря вважається зоною повної компенсації [11]. При цьому негативні явища в організмі можливі лише при зниженні напруги кисню в тканинах нижче 43–45 мм рт. ст. при досить довгому (декілька годин) тяжкому гіпоксичному впливі [11]. Безпечність проведення гіпоксичних тестів підтверджується також їх широким використанням як у здорових, так і у хворих людей із різними цілями [11].

Проведення гіпоксичної проби та моніторингу показників вентиляції здійснювали за допомогою автоматизованого програмно-апаратного комплексу «Гіпотрон» (Україна). Сатурацію крові реєстрували за допомогою монітора «ЮМ-300» фірми «ЮТАС» (Україна).

Отримані дані оброблені методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 7.0 for Windows». Всі вивчені показники мали розподіл, близький до нормального, тому були використані параметричні статистичні процедури. Розраховувалися середні значення показників (M), їх помилки (m). Відмінності середніх величин показників в вивчених групах оцінювали за критерієм Стюдента. Для виявлення взаємозв'язку між номінальними показниками використовували аналіз чотирьохпольних таблиць пов'язаності з розрахунком  $\chi^2$  критерію Пірсона. Критичним рівнем статистичної значущості приймали 0,05.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що вже при диханні повітрям у хворих похилого віку з ХОЗЛ SpO<sub>2</sub> незначно, але достовірно знижена, в порівнянні зі здоровими людьми похилого віку —  $(96,48 \pm 0,15) \%$  у здорових та  $(95,50 \pm 0,17) \%$  у хворих з ХОЗЛ відповідно,  $p < 0,05$ . Це свідчить про напруженість функціонування кисневого режиму організму у хворих похилого віку з ХОЗЛ. Неспроможність механізмів компенсації забезпечити кисневий гомеостаз стає очевидною при гіпоксичному навантаженні. Дійсно, зниження SpO<sub>2</sub> та розвиток артеріальної гіпоксемії у хворих похилого віку з ХОЗЛ при гіпоксичному впливі було більш значимим, в порівнянні зі здоровими людьми. Так, якщо у здорових людей похилого віку SpO<sub>2</sub> знижувалась, в середньому, до  $(79,68 \pm 0,31) \%$ , то у хворих похилого віку з ХОЗЛ SpO<sub>2</sub> знижувалась, в середньому, до  $(78,06 \pm 0,45) \%$ ,  $p < 0,05$ .

Більш значне зниження SpO<sub>2</sub> при диханні гіпоксичною газовою сумішшю пов'язано, насамперед, зі зниженням при ХОЗЛ ефективності газообміну в легенях, зокрема, зменшенням ефективної поверхні газообміну і зниженням альвеоло-капілярної дифузії O<sub>2</sub> внаслідок порушень бронхіальної прохідності.

При розвитку ХОЗЛ в похилому віці порушення газообміну внаслідок хвороби нашаровуються на вікові зміни. Результатом цього є розвиток більш вираженої

артеріальної гіпоксемії та тканинної гіпоксії у хворих похилого віку з ХОЗЛ. В умовах гіпоксичного впливу ці відмінності стають особливо помітними.

За даними дослідників, шкідлива дія гіпоксії починає проявлятися при падінні напруги кисню в крові до 46–50 мм рт. ст., що відповідає показнику  $SpO_2$  близько 80 % [1]. Тому можна вважати, що  $SpO_2$  на рівні 80 % є граничним і відображає стійкість організму людини до гіпоксії. Аналіз проведених досліджень показав, що як серед хворих з ХОЗЛ, так і серед здорових людей можна виділити дві групи за ступенем зниження  $SpO_2$  при диханні гіпоксичною сумішшю: перша група, у яких спостерігалось зниження  $SpO_2$  нижче 80 %; друга група, у яких зниження  $SpO_2$  було вище 80 %. Тобто, серед хворих з ХОЗЛ та здорових людей є пацієнти із збереженою стійкістю до гіпоксії (у яких при гіпоксії  $SpO_2$  не знижується нижче 80 %) та зі зниженою стійкістю до гіпоксії (у них при гіпоксії  $SpO_2$  знижується нижче 80 %).

Проведені дослідження показали, що при гіпоксичному впливі у хворих з зниженою стійкістю до гіпоксії зрушення  $SpO_2$  більш значні, у порівнянні з хворими зі збереженою стійкістю до гіпоксії. У хворих з ХОЗЛ зі збереженою стійкістю до гіпоксії зниження  $SpO_2$  при гіпоксичному впливі відбувалося в середньому до  $(80,48 \pm 0,07) \%$ , а у хворих з ХОЗЛ зі зниженою стійкістю до гіпоксії зниження  $SpO_2$  відбувалося в середньому до  $(76,38 \pm 0,13) \%$ ,  $p < 0,05$ .

На рисунку 1 представлена динаміка  $SpO_2$  при гіпоксичній пробі у хворих зі збереженою та зниженою стійкістю до гіпоксії. Видно, що у хворих зі зниженою стійкістю до гіпоксії  $SpO_2$  знижується повільніше і в більшій мірі, в порівнянні з хворими зі збереженою стійкістю до гіпоксії. Також помітно, що у них уповільнено відновлення  $SpO_2$  після переходу на дихання повітрям.

Серед здорових людей також виявлялися особи зі збереженою стійкістю до гіпоксії та зниженою стійкістю до гіпоксії. Так, зниження  $SpO_2$  при гіпоксичному впливі у здорових людей зі збереженою стійкістю до гіпоксії відбувалося в середньому до  $(82,35 \pm 0,11) \%$ , а у здорових людей зі зниженою стійкістю до гіпоксії в середньо-

му до  $(79,25 \pm 0,22) \%$ ,  $p < 0,05$ . Проте, якщо серед здорових пацієнтів більшість людей була із збереженою стійкістю до гіпоксії, то серед хворих з ХОЗЛ більшість була зі зниженою стійкістю до гіпоксії. Так, серед здорових людей похилого віку зниження стійкості до гіпоксії зустрічалося у 44,44 % осіб, а серед хворих похилого віку з ХОЗЛ — у 65,22 % осіб.

Виникає питання, з чим пов'язане зниження стійкості до гіпоксії у хворих похилого віку з ХОЗЛ?

По-перше, на нашу думку, це пов'язано зі ступенем бронхіальної обструкції. Відомо, що вираженість бронхіальної обструкції при ХОЗЛ визначає порушення легеневого газообміну [12, 13]. Проведений аналіз дозволив з'ясувати, що зниження стійкості до гіпоксичного впливу пов'язано зі ступенем бронхіальної обструкції у хворих з ХОЗЛ похилого віку. Було встановлено, що бронхіальна обструкція помірного ступеню (2 ст. за GOLD), як правило, супроводжується зниженою стійкістю до гіпоксії, на відміну від бронхіальної обструкції легкого ступеня (1 ст. за GOLD), з якою частіше пов'язана збережена стійкість до гіпоксії (табл. 1). Тобто стійкість до гіпоксії у хворих похилого віку з ХОЗЛ визначається бронхіальною обструкцією.

По-друге, це зниження вентиляційної відповіді на гіпоксію у хворих похилого віку з ХОЗЛ зі зниженою стійкістю до гіпоксії. Зростання вентиляції у відповідь на гіпоксичний вплив є одним із провідних механізмів компенсації гіпоксичних порушень [2]. Кількісно реакцію вентиляції на гіпоксію можна представити як співвідношення зростання вентиляції до зсувів сатурації крові

Таблиця 1

#### Бронхіальна обструкція та стійкість до гіпоксії у хворих похилого віку з ХОЗЛ

Хворі з ХОЗЛ	Знижена стійкість до гіпоксії, n	Збережена стійкість до гіпоксії, n
GOLD I ст.	7	9
GOLD II	23	7

Примітки: критерій  $\chi^2$  Пірсона = 4,984,  $p < 0,05$ .

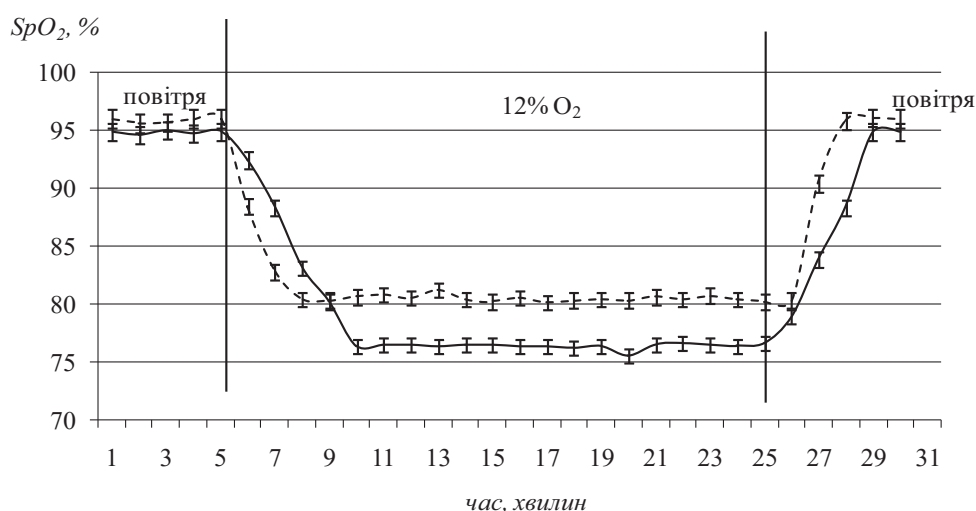
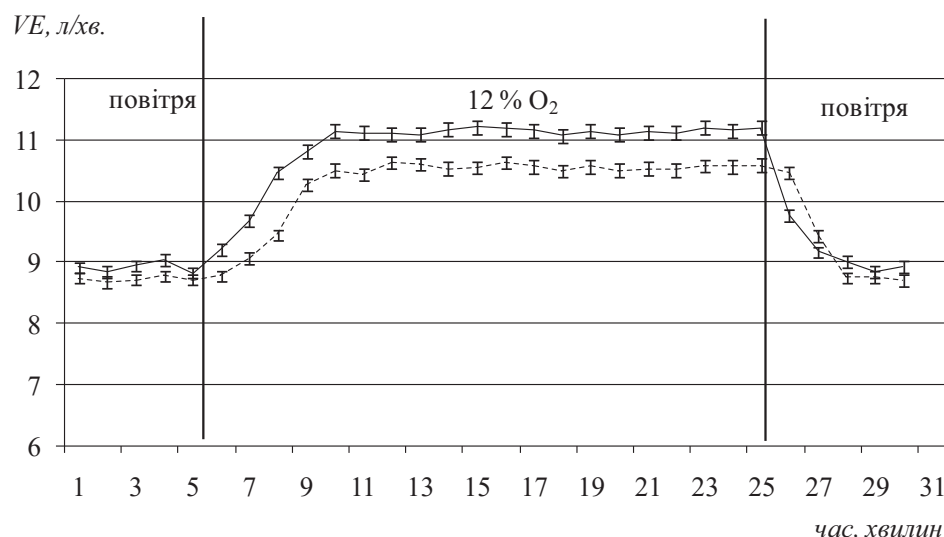


Рис. 1. Динаміка сатурації при диханні 12 %  $O_2$  протягом 20 хвилин у хворих похилого віку з ХОЗЛ зі збереженою стійкістю до гіпоксії (пунктирна лінія) та зі зниженою стійкістю до гіпоксії (суцільна лінія) (1–5 хв. — дихання повітрям, 5–25 хв. — дихання 12 %  $O_2$ )



**Рис. 2.** Динаміка вентиляції при диханні 12 % O<sub>2</sub> протягом 20 хвилин у хворих похилого віку з ХОЗЛ зі збереженою стійкістю до гіпоксії (суцільна лінія) та у зниженою стійкістю до гіпоксії (штрихована лінія) (1–5 хвилини — дихання повітрям, 5–25 хвилини - дихання 12 % O<sub>2</sub>)

( $\Delta VE/\Delta SpO_2$ ). Цей показник відображає реакцію VE на одиницю зсуву  $SpO_2$ .

Дійсно, аналіз отриманих даних показав, що незважаючи на розвиток більш вираженої артеріальної гіпоксемії при гіпоксичному впливі, вентиляційна відповідь на гіпоксію ( $\Delta VE/\Delta SpO_2$ ) у хворих похилого віку з ХОЗЛ зі зниженою стійкістю до гіпоксії недостатня, у порівнянні з хворими зі збереженою стійкістю до гіпоксії (табл. 2). Це свідчить про неспроможність компенсаторних механізмів дихальної системи та призводить до зниження стійкості до гіпоксії у хворих з ХОЗЛ.

По-третє. На нашу думку, у хворих зі зниженою стійкістю до гіпоксії, у порівнянні з хворими зі збереженою стійкістю до гіпоксії, знижена чутливість хеморефлекторного механізму. Про це свідчить виявлена недостатня та

уповільнена реакція вентиляції на гіпоксичний вплив у хворих зі зниженою стійкістю до гіпоксії, у порівнянні з хворими зі збереженою стійкістю до гіпоксії (рис. 2).

По-четверте. Відомий феномен гіпоксичної вазоконстрикції легень та, внаслідок цього, зниження альвеоло-капілярної дифузії кисню [14–16]. Саме це, скоріше за все, має місце у хворих зі зниженою стійкістю до гіпоксії при гіпоксичному впливі. При цьому у них посилюються порушення газообміну в легенях та розвивається виражена артеріальна гіпоксемія.

Також, можна було б припустити, що одним із механізмів зниження стійкості до гіпоксії у хворих з ХОЗЛ похилого віку є обмеженість компенсаторних реакцій з боку вентиляції. Але дослідження показали, що у хворих зі зниженою стійкістю до гіпоксії компенсаторні реакції з боку вентиляції хоча і обмежені, але все ж таки достатньо великі. Так, наприклад, максимальна вентиляція легень у хворих зі зниженою стійкістю до гіпоксії склала в середньому ( $69,6 \pm 6,3$ ) л, а у хворих зі збереженою стійкістю до гіпоксії — в середньому ( $74,8 \pm 8,6$ ) л,  $p > 0,05$ .

Таблиця 2

**Показники вентиляційної функції легень при гіпоксичній пробі у хворих похилого віку з ХОЗЛ**

Показники	Хворі зі збереженою стійкістю до гіпоксії	Хворі зі зниженою стійкістю до гіпоксії
VT повітря, л	$0,55 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,03$
VT гіпоксія, л	$0,66 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,03$
$\Delta VT$ , л	$0,11 \pm 0,04$	$0,08 \pm 0,03$
F повітря, хв. <sup>-1</sup>	$16,22 \pm 0,11$	$16,76 \pm 0,12^*$
F гіпоксія, хв. <sup>-1</sup>	$16,86 \pm 0,10$	$17,31 \pm 0,11^*$
$\Delta F$ , хв. <sup>-1</sup>	$0,64 \pm 0,02$	$0,55 \pm 0,03$
VE повітря л/хв.	$8,92 \pm 0,18$	$8,73 \pm 0,21$
VE гіпоксія, л/хв.	$11,14 \pm 0,29$	$10,56 \pm 0,23$
$\Delta VE$ , л/хв.	$2,23 \pm 0,10$	$1,82 \pm 0,08^*$
SpO <sub>2</sub> повітря, %	$96,14 \pm 0,16$	$94,87 \pm 0,20^*$
SpO <sub>2</sub> гіпоксія, %	$80,48 \pm 0,07$	$76,38 \pm 0,13^*$
$\Delta SpO_2$ , %	$-15,66 \pm 0,25$	$-18,49 \pm 0,12^*$
$\Delta VE/\Delta SpO_2$	$-0,14 \pm 0,01$	$-0,09 \pm 0,01^*$

Примітки: всі зсуви достовірні,  $p < 0,05$ ; \* — відмінності достовірні в порівнянні з показниками хворих із збереженою стійкістю до гіпоксії,  $p < 0,05$ .

## Висновки

1. Серед здорових людей похилого віку та хворих з ХОЗЛ похилого віку є особи зі зниженою та збереженою стійкістю до гіпоксії. При цьому у хворих похилого віку з ХОЗЛ зниження стійкості до гіпоксії спостерігається значно частіше.

2. У хворих похилого віку з ХОЗЛ стійкість до гіпоксії визначається бронхіальною обструкцією. Зниження стійкості до гіпоксії більш характерно для хворих з помірним, ніж з легким ступенем бронхіальної обструкції.

3. У хворих похилого віку з ХОЗЛ зі зниженою стійкістю до гіпоксії знижена реакція вентиляції на гіпоксію та чутливість хеморефлексу. Це призводить до недостатньої компенсації порушень газообміну у хворих зі зниженою стійкістю до гіпоксії.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Колчинская АЗ, и др. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. Москва: Медицина. 2003;408 с.
2. Коркушко ОВ, Асанов ЭО, Писарук АВ, и др. Устойчивость к гипоксии в пожилом возрасте и факторы, её определяющие. Буковинский медицинский вестник. 2011;(3):185–192.
3. Коркушко ОВ, та ін. Возрастные изменения дыхательной системы при старении и их роль в развитии бронхолегочной патологии. Укр. пульмонолог. журнал. 2005;3(додаток):35–41.
4. Miller MR. Structural and physiological age-associated changes in aging lungs. *Semin. Respir. Crit Care Med.* 2010;(31):521–527.
5. Dyer C. The interaction of ageing and lung disease. *Chron. Respir. Dis.* 2012;9(1):63–7.
6. Brandsma CA, et al. Lung Ageing and COPD: Is There a Role for Ageing in Abnormal Tissue Repair? *Respir Rev.* 2017;26(146):170–073. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2017>.
7. Bush A. Lung Development and Aging. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(5):438–446. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201602-112AW>.
8. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global Burden of COPD. *Respirology.* 2016;21(1):14–23. Available at: <https://doi.org/10.1111/resp.12660>.
9. Лукьянова ЛД. Сигнальные механизмы гипоксии. Москва: РАН. 2019;214 с.
10. Асанов ЕО, Писарук АВ, Чеботарьев МД. Спосіб визначення стійкості організму людини до гіпоксії. Пат. 7845 UA, МПК А61В5/08; заявник Інститут геронтології АМН України. № 20041109759; заявл. 29.11.2004; опубл. 15.07.2005. Бюл. № 7, 2005 р. Available at: <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&idClaim=102856>.
11. Кривошеков СГ, та ін. Возрастные, гендерные и индивидуально-типологические особенности реагирования на острое гипоксическое воздействие. Физиология человека. 2014;40(6):34–45.
12. Fu X, Zhang F. Role of the HIF-1 Signaling Pathway in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Exp Ther Med.* 2018;16(6):4553–4561. Available at: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6785>.
13. Global Strategy for Diagnosis, Management, and prevention of COPD (revised 2020). Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports>.
14. Keymel S, et al. Oxygen Dependence of Endothelium-Dependent Vasodilation: Importance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Med Sci.* 2018;14(2):297–306. Available at: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58854>.
15. Kimberly J, Dunham-Snary KJ, Danchen WMD, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: From molecular mechanisms to medicine. *Chest.* 2017;(151):181–192. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.001>.
16. Talbot NP, Balanos GM, Dorrington KL, et al. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to approximately 2h of isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2005;(98):1125–1139. Available at: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00903.2004>.

## REFERENCES

1. Kolchinskaya AZ, et al. *Normobaricheskiye intervalnaya gipoksicheskaya trenirovka v meditsine i sporte* (Normobaric interval hypoxic training in medicine and sports). Moscow: Medicine. 2003;408 p.
2. Korkushko OV, et al. *Ustoychivost k gipoksii v pozhilom vozraste i faktory, ee opredelyayushchiye* (Resistance to hypoxia in old age and factors that determine it). *Bukovinskiy medichniy visnik.* 2011;(3):185–192.
3. Korkushko OV, Chebotarev DF, Chebotarev ND. *Vozrastnyye izmeneniya dykhatelnoy sistemy pri starenii i ikh rol v razvitii bronkholegochnoy patologii* (Age-related changes in the respiratory system with aging and their role in the development of bronchopulmonary pathology). *Ukr. pulmonol. zhurnal.* 2005;(3 add-ons):35–41.
4. Miller MR. Structural and physiological age-associated changes in aging lungs. *Semin. Respir. Crit Care Med.* 2010;(31):521–527.
5. Dyer C. The interaction of ageing and lung disease. *Chron. Respir. Dis.* 2012;9(1):63–7.
6. Brandsma CA, et al. Lung Ageing and COPD: Is There a Role for Ageing in Abnormal Tissue Repair? *Respir Rev.* 2017;26(146):170–073. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2017>.
7. Bush A. Lung Development and Aging. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(5):438–446. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201602-112AW>.
8. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global Burden of COPD. *Respirology.* 2016;21(1):14–23. Available at: <https://doi.org/10.1111/resp.12660>.
9. Lukyanova LD. *Signalnyye mekhanizmy gipoksii* (Signaling mechanisms of hypoxia). Moscow: RAN; 2019. 214 p.
10. Asanov EO, Pysaruk AV, Chebotarov MD. *Sposib vyznachennya stiykosti organizmu lyudyny do gipoksiyi* (The method of determining the resistance of the human body to hypoxia). Pat. 7845 UA, MPK A61V5/08; zayavnik Institut gerontologiyi AMN Ukrainy. # 20041109759; zayavl. 29.11.2004; opubl. 15.07.2005. Byul. # 7, 2005 y. Available at: <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&idClaim=102856>.
11. Krivoshekov SG, et al. *Vozrastnyye, gendernyye i individualno-tipologicheskiye osobennosti reagirovaniya na ostroe gipoksicheskoe vozdeystviye* (Age, gender and individual-typological characteristics of the response to acute hypoxic exposure). *Fiziologiya cheloveka.* 2014;40(6):34–45.
12. Fu X, Zhang F. Role of the HIF-1 Signaling Pathway in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Exp Ther Med.* 2018;16(6):4553–4561. Available at: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6785>.
13. Global Strategy for Diagnosis, Management, and prevention of COPD (revised 2020). Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports>.
14. Keymel S, et al. Oxygen Dependence of Endothelium-Dependent Vasodilation: Importance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Med Sci.* 2018;14(2):297–306. Available at: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58854>.
15. Kimberly J, Dunham-Snary KJ, Danchen WMD, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: From molecular mechanisms to medicine. *Chest.* 2017;(151):181–192. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.001>.
16. Talbot NP, Balanos GM, Dorrington KL, et al. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to approximately 2h of isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2005;(98):1125–1139. Available at: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00903.2004>.