



Опыт применения гипоксического кондиционирования в программах реабилитации пациентов с хроническими профессиональными заболеваниями легких: пилотное исследование

Чжан С.¹, Ачкасов Е.Е.¹, Дудник Е.Н.¹, Румянцева О.И.², Глазачев О.С.^{1,*}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт медицины труда им. Н.Ф. Измерова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Хронические профессиональные заболевания легких (ХПЗЛ) представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему, связанную с высокой степенью коморбидности и системными нарушениями, включая кардиометаболические изменения, выраженный оксидативный стресс, хроническое воспаление, автономную и иммунную дисрегуляцию, и ведут к инвалидизации и снижению качества жизни. Перспективным методом реабилитации пациентов с ХПЗЛ, наряду с базисной медикаментозной и аппаратной физиотерапией, является гипоксическое кондиционирование (ГК), в частности, интервальные гипоксически-гипероксические воздействия (ИГТВ), которые могут улучшать адаптационные механизмы и снижать воспалительные процессы.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность применения ИГТВ в программах комплексной реабилитации пациентов с ХПЗЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 60 пациентов (32 мужчин, 28 женщин, средний возраст составил $58,2 \pm 14,1$ лет, средняя длительность заболевания — $15,9 \pm 2,8$ лет) с ХПЗЛ (профессиональная бронхиальная астма — 59,3 %, профессиональный хронический бронхит — 18,5 %, профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких — 11,1 % и профессиональный экзогенный аллергический альвеолит — 11,1 %), разделенных на две группы: основная группа ($n = 30$) получала 12 процедур ИГТВ за 3 недели, контрольная группа ($n = 30$) — плацебо-процедуры. Обе группы проходили стандартную медикаментозную и физиотерапевтическую реабилитацию. Оценивались клинические, функциональные и лабораторные показатели до и после курса реабилитации, а также их относительная динамика.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В группе ИГТВ отмечено значительное улучшение гипоксической устойчивости (по пробам Штанге и Генча при проведении гипоксического теста), снижение бронхообструктивных проявлений, улучшение показателей функции внешнего дыхания и снижение артериального давления. Также наблюдалось увеличение толерантности к физической нагрузке по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) (прирост — $11,9 \pm 8,6$ % от исходных значений), уменьшение выраженности одышки и субъективных оценок тяжести нагрузки по шкале Борга. В контрольной группе положительная динамика в индикаторах гипоксической толерантности, бронхообструкции, переносимости ТШХ была значимо менее выражена. Результаты исследования подтверждают, что процедуры ИГТВ могут служить значимым дополнением к стандартной реабилитации пациентов с ХПЗЛ, способствуя улучшению клинических и функциональных показателей, коррекции коморбидных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Процедуры ИГТВ являются безопасным и эффективным методом дополнения стандартной реабилитации пациентов с ХПЗЛ, приводящим к более значимому улучшению гипоксической устойчивости, переносимости физических нагрузок, снижению бронхообструкции и нормализации артериального давления в сравнении с данными плацебо-контроля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические профессиональные заболевания легких, реабилитация, интервальные гипоксически-гипероксические воздействия, нагрузочная выносливость

Для цитирования / For citation: Чжан С., Ачкасов Е.Е., Дудник Е.Н., Румянцева О.И., Глазачев О.С. Опыт применения гипоксического кондиционирования в программах реабилитации пациентов с хроническими профессиональными заболеваниями легких: пилотное исследование. Вестник восстановительной медицины. 2025; 24(3):18–28. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-3-18-28> [Zhang X., Achkasov E.E., Dudnik E.N., Rummyantseva O.I., Glazachev O.S. Experience of Hypoxic Conditioning in Rehabilitation Programs for Patients with Chronic Occupational Lung Diseases: a Pilot Study. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(3):18–28. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-3-18-28> (In Russ.).]

* Для корреспонденции: Глазачев Олег Станиславович, E-mail: glazachev_o_s@staff.sechenov.ru, glazachev@mail.ru

Статья получена: 27.02.2025
Статья принята к печати: 15.04.2025
Статья опубликована: 16.06.2025

Experience of Hypoxic Conditioning in Rehabilitation Programs for Patients with Chronic Occupational Lung Diseases: a Pilot Study

 Xinliang Zhang¹,  Evgeny E. Achkasov¹,  Elena N. Dudnik¹,  Olga I. Rumyantseva²,
 Oleg S. Glazachev^{1,*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Chronic occupational lung diseases (COLD) represent a serious medical and social problem associated with a high degree of comorbidity and systemic disorders, including cardiometabolic changes, pronounced oxidative stress, chronic inflammation, autonomous and immune dysregulation, and leading to disability and reduced quality of life. Hypoxic conditioning (HC), in particular, intermittent hypoxic-hyperoxic exposures (IHHE), which can improve adaptation mechanisms and reduce inflammatory processes, is a promising method of rehabilitation of patients with COLD, along with basic medication and physiotherapy.

AIM. To evaluate the efficacy and safety of IHHE application in the programs of complex rehabilitation of patients with COLD.

MATERIALS AND METHODS. A single-center blind randomized placebo-controlled study with participation of 60 patients (32 men, age 58.2 ± 14.1 years, disease's duration 15.9 ± 2.8 years) with COLD (occupational bronchial asthma — 59.3 %, occupational chronic bronchitis — 18.5 %, occupational chronic obstructive pulmonary disease — 11.1 %) and occupational exogenous allergic alveolitis — 11.1 %), divided into two groups was conducted: the main group received 12 sessions of IHHE in 3 weeks, control group — placebo procedures. Both groups underwent standard medical and physiotherapeutic rehabilitation. Clinical, functional and laboratory parameters before and after the rehabilitation course were evaluated.

RESULTS AND DISCUSSION. In the IHHE group there was a significant improvement of hypoxic resistance (according to Stange's and Gench's tests, hypoxic test), reduction of broncho-obstructive manifestations, improvement of external respiratory function indices and reduction of blood pressure. There was also an increase in exercise tolerance according to the six-minute walk test (6MWT) (an increase of 11.9 ± 8.6 % from baseline), a decrease in the severity of dyspnea and subjective assessments of exercise severity according to the Borg scale. In the control group, the positive dynamics in the indicators of hypoxic tolerance, broncho-obstruction, and 6MWT tolerance were significantly less pronounced. The results of the study confirm that IHHE procedures can serve as a significant addition to the standard rehabilitation of patients with COLD, contributing to the improvement of clinical and functional parameters, correction of comorbid disorders.

CONCLUSION. IHHE is a safe and effective method to be added to standard rehabilitation of patients with COLD, leading to more pronounced improvements of hypoxic resistance, exercise tolerance, reduction of broncho-obstruction and normalization of blood pressure.

KEYWORDS: chronic occupational lung disease, rehabilitation, intermittent hypoxic-hyperoxic exposures, exercise tolerance

For citation: Zhang X., Achkasov E.E., Dudnik E.N., Rumyantseva O.I., Glazachev O.S. Experience of Hypoxic Conditioning in Rehabilitation Programs for Patients with Chronic Occupational Lung Diseases: a Pilot Study. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(3):18–28. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-3-18-28> (In Russ.).

* **For correspondence:** Oleg S. Glazachev, E-mail: glazachev_o_s@staff.sechenov.ru, glazachev@mail.ru

Received: 27.02.2025

Accepted: 15.04.2025

Published: 16.06.2025

ВВЕДЕНИЕ

Хронические профессиональные заболевания легких (ХПЗЛ) являются серьезной проблемой, накладывающей значительное бремя на системы здравоохранения во всем мире [1, 2]. ХПЗЛ признаны системными заболеваниями, характеризующимися, помимо первичных бронхолегочных проявлений, высокой степенью коморбидности с кардиометаболическими изменениями, автономной и иммунной дисрегуляцией, хроническим воспалением, тревожно-депрессивными расстройствами, кахексией, остеопорозом и аномалиями скелетных мышц [3, 4]. В развитии ХПЗЛ отмечается определенная стадийность, профессиональный характер заболевания устанавливается обычно через 5–7 лет, факторами риска присоединения обструктивных нарушений при контактах с токсикоаллергенными аэрозо-

лями и органоминеральной пылью являются генетическая предрасположенность, наличие диабета, женский пол, нарушение цитокинового статуса [5–7].

Прогрессирование патологии (как интерстициальных заболеваний легких, так и хронического бронхита (хронический обструктивный бронхит легких — ХОБЛ) сопровождается утяжелением коморбидных состояний, в частности, существенно повышает риск геморрагического инсульта и острого коронарного синдрома [8], злокачественных легочных новообразований [7], ведет к инвалидизации и снижению качества жизни пациентов с ХПЗЛ, многие из которых находятся в трудоспособном возрасте [7].

В лечении ХПЗЛ основной упор обоснованно делается на базисную медикаментозную терапию, однако при наличии сопутствующей патологии, плохой переноси-

мости, побочных эффектах применение медикаментов в отдельных случаях ограничено, что актуализирует применение для таких пациентов комплексных реабилитационных программ, сочетающих медикаментозную терапию, методы физической реабилитации, современные аппаратные физиотерапевтические методики [7, 9]. Одним из относительно новых подходов является метод гипоксического кондиционирования (ГК) — интервальных гипоксических воздействий (ИГВ), применяемых в условиях покоя в виде повторяющихся коротких (3–10 минут) эпизодов дыхания гипоксическими газовыми смесями (ГГС 14–10 % O_2), перемежаемых короткими (3–6 минут) интервалами нормоксического (21 % O_2) дыхания.

ИГВ могут применяться в состоянии покоя или в сочетании с физическими упражнениями (интервальные гипоксические тренировки (ИГТ)) [10]. За последние десятилетия в ряде исследований сообщается, что применение ИГВ улучшает не только спортивные результаты, но и различные клинические состояния, включая сердечно-сосудистые и легочные заболевания, а также метаболические и неврологические расстройства [11–14]. Причем доказано, что именно курс процедур с короткими эпизодами гипоксии-реоксигенации, а не постоянная гипоксическая стимуляция в течение всей процедуры является более эффективным в достижении позитивных тренирующих эффектов (повышение уровня гемоглобина, эритроцитов без признаков «гипоксического» стресса в виде повышения кортизола и снижения иммуноглобулинов) [15]. Описан опыт применения разных протоколов ИГВ у пациентов с хроническим бронхитом, бронхиальной астмой средней тяжести, высоким риском ХОБЛ [16–18].

Физиологические и молекулярные механизмы адаптивных эффектов активно изучаются и представлены в ряде детальных обзоров [19–22]. Ключевыми триггерами адаптации к гипоксии считаются ряд транскрипционных факторов (HIFs, CREB, Atg3), активируемых при дефиците кислорода, а также активные формы кислорода (АФК), продукция которых повышается в периоды реоксигенации после гипоксии. АФК в умеренных концентрациях активируют фактор транскрипции NFκB, что дополняет гематологические и негематологические эффекты адаптации к гипоксии индукцией противовоспалительных механизмов, мощности антиоксидантных систем и пр. [19].

Для повышения эффективности ИГВ предложена новая технология адаптации к гипоксии — метод интервальных гипоксически-гипероксических воздействий (ИГТВ), где нормоксические паузы между дыханием ГГС заменяются дыханием гипероксической смесью (30–40 % O_2) [23]. В периоды создаваемой гипероксии происходит быстрое восстановление сатурации крови кислородом и более выраженная, чем при нормоксической реоксигенации, индукция АФК, необходимых для запуска каскада редокс-сигнальных адаптивных путей [11, 23]. Метод ИГТВ апробирован в исследованиях у пациентов с метаболическим синдромом, кардиоваскулярной патологией ишемической болезни сердца, в реабилитационных программах для пожилых людей [14, 24, 25].

Относительно применения ИГТВ у пациентов с профессионально обусловленными длительно протекающими хроническими заболеваниями легких данные ограничены и неоднозначны.

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности и безопасности применения ГК в режиме интервальных гипоксически-гипероксических воздействий в программах комплексной реабилитации пациентов с ХПЗЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. Н.Ф. Измерова», одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 28–20 от 07.10.2020 г.) с соблюдением этических стандартов, описанных в Хельсинкской декларации о принципах медицинских исследований с участием людей (Бюллетень Всемирной организации здравоохранения, 2001). Дизайн: одноцентровое слепое проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах пациентов.

В рамках настоящей работы исходно обследовали 114 пациентов в возрасте от 46 до 72 лет, с ХПЗЛ, находящихся в стабильном клиническом состоянии, направленных в отделение профессиональных и неинфекционных заболеваний внутренних органов от воздействия химических веществ клиники. Все участники предоставили письменное информированное согласие на участие. Из исследования исключались пациенты в состоянии значительной декомпенсации и те, кто отказался от участия.

По результатам обследования в исследование было включено 60 пациентов (32 мужчин, 28 женщин, средний возраст — $58,2 \pm 14,1$ лет), рандомизированных в две группы: группа ИГТВ (реабилитация с включением 12 процедур ИГТВ, $n = 30$), группа плацебо (реабилитация с включением 12 плацебо-ИГТВ, $n = 30$). Клинико-демографические характеристики пациентов групп сравнения представлены в таблице 1. Курс реабилитации проводился в условиях стационара в течение 21 дня.

Процедуры интервального ГК в режиме ИГТВ отпусались на фоне программы медикаментозной терапии и физиотерапевтической реабилитации с применением аппарата ReOxy Cardio (Aimediq S.A., Люксембург, регистрационное удостоверение Российской Федерации № РЗН 2014/1486).

Структура процедур ИГТВ формировалась индивидуально по результатам предварительного проведения с каждым пациентом 10-минутного гипоксического теста (ГТ), во время которого пациент дышит через ротовую маску гипоксической газовой смесью с 12 % O_2 (ГГС-12) с мониторингом значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сатурации крови кислородом (SpO_2) с помощью пульсометра (Masimo SET, США, точность измерения составила ± 2 %), установленного в прибор ReOxy Cardio. Пороговыми значениями прекращения подачи ГГС устанавливали $SpO_2 = 82$ %, максимальный прирост ЧСС — не более 40 % от исходного.

Критерии прекращения гипоксической фазы теста включали достижение критических значений ЧСС и/или SpO_2 , а также фиксацию времени достижения минимального значения SpO_2 или максимального значения ЧСС. После достижения одного из этих критериев происходило автоматическое переключение на подачу гипероксической газовой смеси, пока значения SpO_2 не восстанавливались до исходных. По результатам ГТ рассчитывался

гипоксический индекс (ГИ) как соотношение времени десатурации ко времени реоксигенации и формировалась индивидуальная структура процедур ИГТВ (длительность подачи ГТС, гипероксической паузы, пороговое значение десатурации).

Процедура состояла из циклов гипоксических и гипероксических интервалов, продолжительность которых автоматически регулировалась на основе мониторинга параметров SpO_2 и ЧСС. При достижении критических значений одного из показателей подача ГТС-12 менялась на гипероксическую ($FiO_2 = 0,35$), а при восстановлении исходных значений SpO_2 вновь подавалась ГТС-12 и т. д. В среднем каждая тренировка включала 4–7 гипоксически-гипероксических циклов и длилась 40 минут с общим временем вдыхания ГТС-12 20–28 минут. До и после процедуры измеряли значения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), мониторировали ЧСС и SpO_2 , по завершении процедуры собирали информацию о побочных эффектах (жалобы на головокружение, одышку, сердцебиение и пр.).

У пациентов контрольной группы проводились имитационные процедуры с применением того же прибора, но при подаче через маску обычного увлажненного воздуха. Процедуры имели тот же режим (продолжительность и количество), как и в группе ИГТВ. После каждой плацебо-процедуры измерялось артериальное давление, ЧСС и SpO_2 .

До и после курса 3-недельной реабилитации пациенты прошли комплексное обследование, включающее клинический осмотр с применением шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale — CGI), клинический и биохимический анализ крови, спирометрию, проведение дыхательных проб (Штанге и Генча), ГТ, оценку кардиореспираторной выносливости в тесте шестиминутной ходьбы (ТШХ).

Спирометрическое обследование проводилось в соответствии с методическими рекомендациями Российского респираторного общества в 2023 г. с применением экспертного спирометра с опцией оксиметрии MIR Spirolab I (Италия) и документированием показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), индекса Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ) абсолютных единицах и в процентах от должных индивидуальных значений.

Забор крови осуществлялся из вен предплечья утром натощак, измерение показателей выполнено с применением автоматического анализатора Sysmex XT-2000i (Sysmex Corporation, Япония) и биохимического анализатора Konelab-BioSystems (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

ТШХ выполнялся в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (ATS): пациент перемещался в произвольном темпе по 30-метровому коридору в присутствии врача, регистрировали пройденную дистанцию, значения артериального давления, ЧСС, SpO_2 до и сразу по завершении теста, оценивали субъективную переносимость нагрузки (шкала Борга) и выраженность одышки (шкала mMRC).

Статистический анализ данных проводили с помощью программного продукта Statistica 12.0. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Проверка на нормальность распределения

выполнена с применением теста Колмогорова — Смирнова. Различия качественных переменных анализировались при помощи критерия χ^2 и метода Фишера. Для оценки значимости межгрупповых различий показателей применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок, критерий Манна — Уитни — для несвязанных выборок. Для оценки динамики показателей рассчитывали взвешенную дельту (Δ , %) по формуле:

$$\Delta = (M_2 - M_1) / M_1 \times 100 \%,$$

где M_1 — исходное значение показателя; M_2 — значение показателя в динамике.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группы сравнения не различались по большинству клинико-демографических показателей (табл. 1). Доминирующей нозологией пациентов была профессиональная бронхиальная астма (59,3 %), в меньшем проценте случаев — профессиональный хронический бронхит (18,5 %), профессиональная ХОБЛ (11,1 %) и профессиональный экзогенный аллергический альвеолит (11,1 %). Длительность заболевания у пациентов составляла в среднем 13–18 лет, большинство пациентов поступило в клинику с обострением (73,3 %), остальные — в плановом порядке; 26 человек — работающие по профессии, остальные — неработающие. В группе плацебо был несколько выше процент курящих, а также пациентов с избыточной массой тела и атеросклерозом брахиоцефальных артерий, что было связано с методом рандомизации групп (блочная). Шесть пациентов группы плацебо не завершили курс реабилитации по личным причинам и были исключены из анализа в связи с ранней выпиской из клиники. Большинство пациентов в обеих группах имели выраженную кардиоваскулярную и метаболическую коморбидность.

Пациенты групп сравнения прошли программы комплексной реабилитации, существенно не отличающиеся по набору медикаментозной терапии и физиотерапевтических методик (табл. 2). Разница отмечена только в частоте применения фиксированных комбинаций бронходилатационной терапии и В-блокаторов (чаще в группе ИГТВ).

В курсе реабилитации все пациенты, прошедшие курс ИГТВ /плацебо-процедур, отметили их хорошую переносимость с минимальными побочными эффектами. Так, 12 пациентов группы ИГТВ и 8 из группы плацебо в первых 2–3 сессиях отмечали затруднение вдоха с маской на лице, легкое головокружение и сердцебиение/потливость, прошедшие в последующих процедурах. Многие (16 пациентов из ИГТВ и 10 пациентов из плацебо-группы соответственно) отмечали некоторую сонливость при прохождении интервальных гипоксических процедур.

Исходно группы сравнения не различались по большинству кардиогемодинамических параметров и показателям крови (табл. 3). У большинства пациентов (16 — в опытной группе и 19 — в контрольной) отмечен умеренный бронхообструктивный синдром, у 30 % всех обследованных — повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов групп сравнения
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in the comparison groups

Показатель / Indicator	Группа ИГТВ / IHNE group (n = 30)	Группа плацебо / Placebo-group (n = 24)	Значимость различий / Differences significance
Возраст / Age	59,1 ± 15,2	56,9 ± 12,9	p = 0,23
Пол, муж / Sex, men	18 (60,0 %)	14 (58,3 %)	p = 0,62
Длина тела, см / Height, cm	166,1 ± 11,8	174,5 ± 9,4	p = 0,13
Масса тела, кг / Weight, kg	76,23 ± 16,4	83,75 ± 11,8	p = 0,70
Индекс массы тела / Body mass index	27,32 ± 5,19	27,36 ± 3,04	p = 0,35
Продолжительность профессионального заболевания, лет/ Duration of occupational disease, years	16,2 ± 2,4	15,4 ± 2,8	p = 0,68
Профессиональный экзогенный аллергический альвеолит / Occupational exogenous allergic alveolitis	4 (13,3 %)	2 (8,3 %)	p = 0,14
Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких / Occupational chronic obstructive pulmonary disease	2 (6,7 %)	4 (16,6 %)	p = 0,51
Профессиональная бронхиальная астма / Occupational bronchial asthma	18 (60,0 %)	14 (58,3 %)	p = 0,73
Профессиональный хронический бронхит / Occupational chronic bronchitis	6 (20,0 %)	4 (16,6 %)	p = 0,30
Курение / Smoking	2 (6,7 %)	6 (25 %)	p = 0,03
Онкологические заболевания / Oncological diseases	0	1 (4,2 %)	—
Гипертоническая болезнь, стадии 1–2 / Hypertension, stage 1–2	22 (73,3 %)	20 (83,3 %)	p = 0,62
Гипертоническая болезнь, стадия 3 / Hypertension, stage 3	3 (10 %)	2 (8,3 %)	p = 0,47
Атеросклероз периферических артерий / Atherosclerosis of peripheral arteries	6 (20 %)	6 (25 %)	p = 0,73
Атеросклероз брахиоцефальных артерий / Atherosclerosis of brachiocephalic arteries	5	12 (50 %)	p = 0,05
Диабет / Diabetes	8 (26,7 %)	7 (29,2 %)	p = 0,59
Избыточная масса тела / Overweight	12 (40 %)	17 (70,8 %)	p = 0,04
Ожирение 1–2-й стадии / Obesity 1–2 stage	6 (20 %)	4 (16,6 %)	p = 0,70

Примечание: M ± σ — среднее и стандартное отклонение, категориальные переменные, в абсолютных значениях и доли в %; ИГТВ — интервальные гипоксически-гипероксические воздействия.

Note: M ± σ — mean and standard deviation, categorical variables, in absolute values and in %; IHNE — intermittent hypoxic-hyperoxic exposures.

При обследовании в завершении курса реабилитации у всех пациентов отмечено улучшение состояния по шкале клинического впечатления CGI-C (Clinical Global Improvement or Change), однако в группе ИГТВ значение балла CGI-C было значимо меньше (2,6 ± 1,8 и 4,6 ± 2,1 соответственно, p = 0,03).

После курса реабилитации у пациентов групп сравнения произошло повышение гипоксической устойчивости в результатах проб Штанге и Генча, при этом степень прироста времени задержки дыхания на вдохе и выдохе была значимо больше в группе ИГТВ (табл. 2). В группе ИГТВ также отмечено достоверное повышение значений ГИ при повторном проведении ГТ.

На фоне медикаментозной терапии и физиотерапевтических процедур у всех пациентов отмечено повышение показателей функции внешнего дыхания, при этом в группе ИГТВ степень прироста ОФВ₁ была значимо выше, чем в контрольной. Также в группе ИГТВ отмечено значимое снижение значений ЧСС и ДАД в состоянии покоя.

В значениях отдельных показателей крови существенной динамики не обнаружено, отмечены лишь тенденции к большей степени прироста гемоглобина и снижению значений СРБ в группе ИГТВ по отношению к контрольной.

Исходный уровень кардиореспираторной выносливости, оцениваемый в ТШХ, был снижен практиче-

Таблица 2. Сравнение медикаментозной терапии у пациентов выделенных групп в курсе реабилитации
Table 2. Comparison of drug therapy in patients of selected groups in the rehabilitation course

Показатель / Indicator	Группа ИГТВ / IHNE group (n = 30)	Группа плацебо / Placebo-group (n = 24)	Значимость различий / Differences significance
Двойная бронходилатационная терапия: фиксированные комбинации будесонида + формотерола 160/4,5 мкг/доза / Dual bronchodilator therapy: fixed combinations of budesonide + formoterol 160/4.5 mcg/dose	20 (66,7 %)	8 (33,3 %)	p = 0,03
Пульмикорт (раствор) через небулайзер 1 мл / Pulmicort (solution) via nebulizer 1 ml	15 (50,0 %)	11 (45,8 %)	p = 0,84
Будесонид+Гликопиррония бромид + Формотерол 160 мкг/7,2 мкг/5 мкг (120 доз), 2 дозы 2 раза в сут / Budesonide Glycopyrronium bromide Formoterol 160 mcg/7.2 mcg/5 mcg (120 doses), 2 doses a day	0	4 (16,7 %)	p = 0,03
Вилантерол+Умеклидиния бромид 22/55 мкг, 1 ингаляция/сут / Vilanterol Umeclidinium bromide 22/55 mcg, 1 inhalation/day	4 (13,3 %)	4 (16,6 %)	p = 0,48
Ацетилцистеин 600 мг, 1 раз в сут / Acetylcysteine 600 mg 1 a day	27 (90,0 %)	8 (33,3 %)	p = 0,06
В-адреноблокаторы / Beta-blockers	10 (33,3 %)	4 (16,7 %)	p = 0,04
Блокаторы кальциевых каналов / Calcium channel blockers	10 (33,3 %)	6 (25,0 %)	p = 0,11
Ингибиторы АПФ / ACE inhibitors	14 (46,7 %)	16 (66,7 %)	p = 0,69

Примечание: $M \pm \sigma$ — среднее и стандартное отклонение, категориальные переменные в абсолютных значениях и доли в %; ИГТВ — интервальные гипоксически-гипероксические воздействия, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

Note: $M \pm \sigma$ — mean and standard deviation, categorical variables in absolute values and in %; IHNE — intermittent hypoxic-hyperoxic exposures, ACE — angiotensin-converting enzyme.

ски у всех пациентов (средняя пройденная дистанция составляла 260–440 м относительно условной нормы в 500 м для женщин и 600 м для мужчин) (табл. 4). При этом у 6 пациентов группы ИГТВ и у 5 из группы контроля отмечены признаки нагрузочной десатурации (снижение SpO_2 после теста на 4 % и более или ниже 92 %) [26].

При повторном тестировании в конце курса отмечен значимый прирост средней пройденной дистанции и снижение баллов в шкалах Борга и mMRC в обеих группах. В то же время степень снижения среднего балла по шкале Борга и значений субъективной оценки выраженности одышки после нагрузки была значимо более выражена в опытной группе. Нагрузочная десатурация отмечена только у 1 пациента группы ИГТВ и у 3 пациентов из группы контроля.

В проведенном плацебо-контролируемом исследовании впервые проведен анализ эффективности и безопасности применения метода ГК в режиме ИГТВ у пациентов с ХПЗЛ на фоне мультимодальной стационарной реабилитации. Показано, что добавление относительно непродолжительного курса из 12 процедур ИГТВ к комплексному медикаментозному и физиотерапевтическому лечению пациентов приводит к более выраженному уменьшению клинической симптоматики, повышению гипоксической устойчивости (по данным проб Штанге и Генча и при повторном проведении ГТ), снижению

выраженности бронхообструктивного синдрома в динамике 3-недельного курса в сравнении с пациентами, проходившими аналогичный курс реабилитации и такое же количество плацебо-процедур ИГТВ. Группы сравнения были удовлетворительно сбалансированы, а применение плацебо-процедур с тем же оборудованием, что и при проведении ИГТВ, позволяет исключить тренирующее влияние дыхания через систему воздуховодов гипоксикатора.

Более выраженная динамика в длительности апноэ на вдохе и на выдохе в группе ИГТВ представляется достаточно информативным позитивным признаком: в исследовании Hedhli A. et al. в 2021 г. доказаны высокая чувствительность и надежность тестов с произвольной задержкой дыхания, в частности, длительность апноэ коррелировала с показателями ОФВ₁, индекса Генслера и являлась прогностическим индикатором выполнения ТШХ пациентов с ХОБЛ [27].

В нашем исследовании уровень нагрузочной толерантности, тестируемый в ТШХ, был существенно снижен практически у всех пациентов, что объяснимо, учитывая выраженность бронхообструктивного синдрома и кардиоваскулярной коморбидности. В курсе реабилитации отмечен значимый прирост пройденной дистанции ТШХ у пациентов из группы ИГТВ и в контрольной группе (последнее отражает адекватность подобранных процедур в курсе реабилитации и эффективность

Таблица 3. Динамика отдельных кардиореспираторных показателей и параметров крови у пациентов выделенных групп в курсе реабилитации

Table 3. Dynamics of individual cardiorespiratory and blood parameters in patients of selected groups during the rehabilitation course

№	Показатель / Indicator	Группа ИГТВ / IHNE group (n = 30)			Группа плацебо / Placebo-group (n = 30)		
		До курса / at Baseline	После курса / After rehab.	Δ до — после, % / Δ baseline-after, %	До курса / at Baseline	После курса / After rehab.	Δ до — после, % / Δ baseline-after, %
1	Проба Штанге, сек / Stange test, sec	32,0 ± 2,4	37,5 ± 2,5 *p = 0,005	+17,2 ± 7,8 **p = 0,001	32,0 ± 3,4	33,8 ± 2,7 *p = 0,004	+5,8 ± 7,1
2	Проба Генчи, сек / Genchi test, sec	23,9 ± 1,7	28,6 ± 2,3 *p = 0,003	+19,6 ± 9,4 **p = 0,001	24,6 ± 2,6	26,7 ± 2,5* p = 0,03	+8,9 ± 6,5
3	Гипоксический индекс / Hipoxic index	4,0 ± 1,7	5,3 ± 2,4 ***p = 0,02	+15,9 ± 23,7	3,8 ± 2,2	4,1 ± 2,1	+11,1 ± 17,1
4	ОФВ ₁ , % / FEV ₁ , %	61,7 ± 10,8	69,1 ± 8,3 *p = 0,002	+11,6 ± 9,1 **p = 0,001	64,8 ± 7,1	66,8 ± 6,8 *p = 0,02	+3,1 ± 3,5
5	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % / FEV ₁ /FVC, %	64,6 ± 9,2	69,1 ± 8,3 *p = 0,005	+7,8 ± 12,0 **p = 0,12	64,7 ± 6,1	66,7 ± 4,8 *p = 0,05	+3,3 ± 4,4
6	Эритроциты, 1012/л / RBC, 1012/L	4,80 ± 0,44	4,85 ± 0,39	+1,2 ± 6,0	4,76 ± 0,50	4,70 ± 0,47	-0,7 ± 8,9
7.	Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	145,4 ± 15,2	145,9 ± 14,2	+0,5 ± 3,7 **p = 0,08	147,7 ± 8,4	145,4 ± 7,3	-1,4 ± 3,4
8.	СРБ, мг/л / CRP, mg/L	4,65 ± 4,18	3,94 ± 2,72	-3,8 ± 19,8 **p = 0,1	3,60 ± 1,85	3,95 ± 1,48	+32,5 ± 28,8
9	ЧСС покоя, уд./мин / HR at rest, bpm	80,8 ± 7,1	76,6 ± 5,1 *p = 0,001	-6,1 ± 7,8 **p = 0,07	83,4 ± 5,7	78,4 ± 3,2	-3,4 ± 9,8
10	САД покоя, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	137,2 ± 9,1	128,3 ± 10,6 *p = 0,02	-9,9 ± 4,7	137,1 ± 10,5	130,9 ± 7,9	-5,1 ± 7,2
11	ДАД покоя, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	84,9 ± 7,2	80,3 ± 8,2 *p = 0,04	-5,4 ± 4,8 **p = 0,06	84,5 ± 6,7	84,2 ± 5,7	-1,7 ± 5,8

Примечание: * — значимость различий в одной группе по отношению к исходным значениям; ** — значимость межгрупповых различий степени сдвига значений показателя до — после курса реабилитации; ИГТВ — интервальные гипоксически-гипероксические воздействия; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 сек; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; СРБ — С-реактивный белок; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Note: * — significance of differences in one group to the baseline; ** — significance of intergroup differences in the degree of shift in the values before and after the rehabilitation course; IHNE — intermittent hypoxic-hyperoxic-hyperoxic exposures; FEV₁ — forced expiratory volume in one second; FVC — forced vital capacity; CRP — C-reactive protein; HR — heart rate; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure.

комбинированной бронходилатационной терапии). Аналогичные результаты были получены ранее у пациентов среднего возраста с ХОБЛ легкой степени после 15 процедур ИГВ в режиме 5 раз в неделю при повторном проведении спироэргометрического нагрузочного тестирования [18]. Авторы отмечали значимый прирост времени выполнения нагрузки до отказа, времени достижения анаэробного порога в сравнении с контрольной группой, что коррелировало с повышением общей массы гемоглобина, диффузионной способности легких для CO₂. В другом исследовании Uzun A. et al. в 2024 г. также продемонстрировали значимый прирост физической толерантности и индекса Тиффно у пациентов с ожирением и сопутствующей бронхолегочной па-

тологией при применении 15 процедур ИГТВ на фоне бальнеофизиотерапии [22]. В нашей работе не выявлено значимых гематологических изменений, и отмечена лишь тенденция к более значимому снижению значений СРБ в группе ИГТВ, что может быть связано с иной категорией пациентов с длительным респираторным анамнезом, а также более коротким курсом процедур ГК. Несмотря на отмеченное, пациенты после ИГТВ при повторном тестировании в ТШХ показали значимо более выраженное снижение одышки и лучшую переносимость нагрузки (шкала Борга), снижение случаев нагрузочной десатурации, что, очевидно, связано с отмеченным ранее повышением гипоксической устойчивости в процессе реабилитации.

Таблица 4. Динамика основных параметров переносимости теста шестиминутной ходьбы у пациентов выделенных групп в курсе реабилитации

Table 4. Dynamics of the main parameters of tolerability of the six-minute walk test in patients of the selected groups in the course of rehabilitation

Показатель / Indicator	Группа / Group	Исходное тестирование / At baseline	Тестирование в конце курса / After rehab course	Δ до и после, % / Δ baseline-after rehab, %
Пройденная дистанция, м / Distance covered, m	ИГТВ/ ИННЕ	324,8 ± 67,7	364,0 ± 79,8 * <i>p</i> = 0,003	+11,9 ± 8,6
	Плацебо / Placebo	331,31 ± 72,8	359,2 ± 67,3 * <i>p</i> = 0,001	+9,6 ± 11,4
Шкала одышки mMRC, балл / mMRC dyspnea scale, point	ИГТВ/ ИННЕ	2,88 ± 0,50	1,85 ± 0,45 * <i>p</i> = 0,003	-34,8 ± 16,6 ** <i>p</i> = 0,003
	Плацебо / Placebo	3,00 ± 0,57	2,36 ± 0,49 * <i>p</i> = 0,003	-19,2 ± 17,5
Шкала Борга, балл / Borg scale, point	ИГТВ/ ИННЕ	4,48 ± 1,50	3,00 ± 1,27 * <i>p</i> = 0,001	-32,4 ± 18,3 ** <i>p</i> = 0,001
	Плацебо / Placebo	5,41 ± 1,17	4,63 ± 0,95 * <i>p</i> = 0,04	-14,8 ± 10,3

Примечание: * — значимость различий в одной группе по отношению к исходным значениям; ** — значимость межгрупповых различий степени сдвига значений показателя до — после курса реабилитации; ИГТВ — интервальные гипоксически-гипероксические воздействия.

Note: * — significance of differences in one group to the baseline; ** — significance of intergroup differences in the degree of shift in the values before and after the rehabilitation course; IHHE — intermittent hypoxic-hyperoxic exposures.

Тенденции к снижению в группе ИГТВ значений СРБ как признака хронического воспаления, несмотря на существенную межиндивидуальную вариабельность, также привлекают внимание, что подтверждается исследованием Timon R. et al. в 2022 г.. В нем показано, что применение ГК у пациентов 65–75 лет в течение 24 недель (3 процедуры в неделю) приводит к снижению жировой массы, уровня холестерина и маркеров воспаления (CRP, VCAM-1, IL-8 и IL-10), подтверждая терапевтический потенциал ГК в борьбе с возрастным низкоградиентным воспалением [11]. Сходные данные приводятся и в работе Stray-Gundersen S. et al. 2022 г., где подчеркивается важность протокола гипоксических воздействий в интервальном режиме для устранения признаков хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции [28].

Важным представляется также факт более выраженного снижения значений ЧСС и ДАД у пациентов после курса процедур ИГТВ, что подтверждает ранее отмеченный устойчивый гипотензивный эффект курса процедур ГК [14] и повышение парасимпатической активности в регуляции сердца после 15 процедур ИГВ у пациентов с ХОБЛ [29, 30]. Поскольку у пациентов с хронической бронхиальной астмой, ХОБЛ, интерстициальными заболеваниями легких отмечаются снижение чувствительности барорефлекса, повышенная симпатическая активность, депрессия центральных хеморефлексов, что является предрасполагающим фактором к развитию сердечно-сосудистой патологии [30, 31], коррекция гемодинамических функций посредством ИГТВ может иметь важное клиническое значение.

Ограничения и перспективы исследования

Работа носит пилотный характер с включением пациентов с различными нозологическими формами ХПЗЛ

разной степени тяжести и продолжительности, выраженности оксидативного стресса, хронического воспаления и пр.

Необходимо также отметить, что, в отличие от нашей работы, большинство ранее выполненных исследований основаны на привлечении пациентов с легким течением легочных заболеваний и применении протокола ИГВ без гипероксических стимуляций. Несмотря на то что экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ИГТВ может быть лучшим протоколом, что согласуется с предполагаемой большей индукцией АФК опосредованных адаптивных реакций, требуется проведение сравнительных исследований применения методик ИГВ и ИГТВ.

Определенные перспективы видятся также в исследовании эффективности сочетанного последовательного применения ИГТВ и легких физических нагрузок у пациентов с ХПЗЛ, учитывая их вентиляторный потенциал и низкую приверженность к регулярным физическим нагрузкам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процедуры ГК в режиме ИГТВ легко применимы в практике стационарной реабилитации, не вызывают значимых побочных эффектов и хорошо переносятся пациентами с ХПЗЛ. Включение процедур ИГТВ в комплексные программы реабилитации у этих пациентов приводит к более выраженному клиническому улучшению, значимому повышению гипоксической толерантности и кардиореспираторной нагрузочной выносливости, а также снижению бронхообструктивных проявлений и нормализации артериального давления по сравнению с группой плацебо-контроля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чжан Синьян, аспирант, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации, Институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-3328>

Ачкасов Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации, Институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9964-5199>

Дудник Елена Николаевна, кандидат биологических наук, доцент, кафедра нормальной физиологии, Институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

Румянцева Ольга Игоревна, кандидат медицинских наук, заведующий отделением профессиональных и неинфекционных заболеваний внутренних органов от воздействия химических веществ, Научно-исследовательский институт медицины труда им. Н.Ф. Измерова.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0744-6625>

Глазачев Олег Станиславович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра нормальной физиологии, Институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Email: glazachev_o_s@staff.sechenov.ru, glazachev@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9960-6608>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают свое авторство в соответствии с международными критериями ICMJE (все

авторы внесли значительный вклад в концепцию, дизайн исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант до публикации). Наибольший вклад распределен следующим образом: Чжан С. — проведение исследования, написание черновика рукописи, Ачкасов Е.Е. — курирование проекта, Дудник Е.Н. — программное обеспечение, верификация данных, анализ данных, Румянцева О.И. — проведение исследования, обеспечение материалов для исследования, визуализация, Глазачев О.С. — руководство проектом, научное обоснование, методология, проверка и редактирование рукописи.

Источники финансирования. Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Авторы заявляют, что все процедуры, использованные в данной статье, соответствуют этическим стандартам учреждений, проводивших исследование, и соответствуют Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (г. Москва, Россия), протокол № 23-23 от 01.12.2023.

Информированное согласие. В исследовании не раскрывается сведений, позволяющих идентифицировать личность пациентов. От всех пациентов (законных представителей) было получено письменное согласие на публикацию всей соответствующей медицинской информации, включенной в рукопись.

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

ADDITIONAL INFORMATION

Xinliang Zhang, Postgraduate Student, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-3328>

Evgeny E. Achkasov, D.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Sports Medicine and Medical, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9964-5199>

Elena N. Dudnik, Ph.D. (Biol.), Associate Professor at the Department of Normal Physiology, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

Olga I. Rumyantseva, Ph.D. (Med.), Head of the Department of Professional and Non-Communicable Diseases of Internal Organs from the Effects of Chemicals, Izmerov Research Institute of Occupational Health.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0744-6625>

Oleg S. Glazachev, D.Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of Normal Physiology, Institute of Clinical

Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Email: glazachev_o_s@staff.sechenov.ru, glazachev@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9960-6608>

Author Contributions. All authors acknowledge authorship according to the ICMJE international criteria (all authors made significant contributions to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special contributions: Zhang X. — investigation, writing — original draft, Achkasov E.E. — supervision, Dudnik E.N. — software validation, formal analysis, data curation, Rumyantseva O.I. — investigation, investigation resources, visualization, Glazachev O.S. — supervision, project administration, methodology, writing — review & editing.

Funding. This study was not supported by any external funding sources.

Disclosure. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics Approval. The authors declare that all procedures used in this article are in accordance with the ethical standards of the institutions that conducted the study and are consistent

with the 2013 Declaration of Helsinki. The study was approved by the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia), Protocol No. 23-23 dated 01.12.2023.

Informed Consent for Publication. The study does not disclose information to identify the patients. Written consent

was obtained from all patients (legal representatives) for publication of all relevant medical information included in the manuscript.

Data Access Statement. The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Список литературы / References

1. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких. *Consilium Medicum*. 2014; 16(3): 22–26. [Kosarev V.V., Babanov S.A. Occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum*. 2014; 16(3):22–26 (In Russ.).]
2. Murgia N, Gambelunghe A: Occupational COPD — The most underrecognized occupational lung disease? *Respirology*. 2022; 27(6): 399–410. <https://doi.org/10.1111/resp.14272>
3. Tug T., Terzi S., Yoldas T. Relationship between the frequency of autonomic dysfunction and the severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Acta neurologica scandinavica*. 2005; 112(3): 183–188. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00456.x>
4. Байкова А.Г., Бабанов С.А., Будащ Д.С. Профессиональная бронхиальная астма. *Медицинская сестра*. 2018; 20(7): 13–18. <https://doi.org/10.29296/25879979-2018-07-03> [Baikova A.G., Babanov S.A., Budash D.S. Occupational asthma. *Meditinskaya Sestra*. 2018; 20(7): 13–18. <https://doi.org/10.29296/25879979-2018-07-03> (In Russ.).]
5. Бухтияров И.В., Орлова Г.П., Андреев О.Н., Землякова С.С. Эпидемиология профессиональных интерстициальных заболеваний лёгких в России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022;62(7): 430–436. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-7-430-436> [Bukhtiyarov I.V., Orlova G.P., Andreenko O.N., Zemlyakova S.S. The epidemiology of occupational interstitial lung diseases in Russia. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022; 62(7): 430–436. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-7-430-436> (In Russ.).]
6. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Черняк А.В., Кравченко Н.Ю., Коляскина М.М. Профессиональные факторы и роль индивидуальной восприимчивости к развитию и течению бронхолегочных заболеваний. *Пульмонология*. 2021; 31(4): 463–468. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-463-468> [Vasilieva O.S., Kuzmina L.P., Chernyak A.V., Kravchenko N.Yu., Koljaskina M.M. The role of occupational factors and individual susceptibility in the development and course of bronchopulmonary diseases. *Pulmonologiya*. 2021; 31(4): 463–468. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-463-468> (In Russ.).]
7. Макаров И.А., Потапова И.А., Мокеева Н.В. Особенности динамики профессиональной хронической обструктивной болезни легких у рабочих пылевых профессий. *Пульмонология*. 2017; 27(1): 37–40. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-37-40> [Makarov I.A., Potapova I.A., Mokeeva N.A. Clinical course of occupational chronic obstructive pulmonary disease in workers exposed to dust. *Pulmonologiya*. 2017; 27(1): 37–40. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-37-40> (In Russ.).]
8. Chuang C.-S., Ho S.-C., Lin C.-L., et al. Risk of cerebrovascular events in pneumoconiosis patients: a population-based study, 1996–2011. *Medicine* 2016, 95(9): e2944. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000002944>
9. Shen H., Xu Y., Zhang Y., et al. Efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea; a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2024; 56: jrm23757. <https://doi.org/10.2340/jrm.v56.23757>
10. Бурчер Й., Глазачев О.С., Копп М., Бурчер М. Эффекты интервальных гипоксических экспозиций и интервальных гипоксических тренировок на переносимость физических нагрузок (нарративный обзор). *Спортивная медицина: наука и практика*. 2024; 14(2): 16–23. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2024.2.5> [Burtscher J., Glazachev O.S., Kopp M., Burtscher M. Effects of intermittent hypoxia exposures and interval hypoxic training on exercise tolerance (narrative review). *Sports medicine: research and practice*. 2024; 14(2): 16–23. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2024.2.5> (In Russ.).]
11. Timon R., González-Custodio A., Vazquez-Bonilla A., et al. Intermittent hypoxia as a therapeutic tool to improve health parameters in older adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(9): 5339. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095339>
12. Tessema B., Sack U., König B., et al. Effects of intermittent hypoxia in training regimes and in obstructive sleep apnea on aging biomarkers and age-related diseases: a systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022; 14: 878278. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.878278>
13. Schega L., Peter B., Brigadski T., et al. Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2016; 19(11): 941–945. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2016.02.012>
14. Lyamina N.P., Spirina G.K., Glazachev O.S. Hypoxic Conditioning in Rehabilitation and Secondary Prevention Programs in Cardiac Patients with Multimorbidity: a Review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21(5): 78–86. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-5-78-86>
15. Tobin B, Costalat G, Renshaw G.M.C. Intermittent not continuous hypoxia provoked haematological adaptations in healthy seniors: hypoxic pattern may hold the key. *Eur J Appl Physiol*. 2020; 120(3): 707–718. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04310-y>
16. Гребенюк С.А., Озаровский Е.Е. Применение прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких в условиях военного санатория. *Военно-медицинский журнал*. 2003; 324(1): 69–70. [Grebnyuk S.A., Ozarovskiy E.E. Application of intermittent normobaric hypoxotherapy in the treatment of patients with chronic nonspecific lung diseases in the conditions of military sanatorium. *Military Medical Journal*. 2003; 324(1): 69–70 (In Russ.).]
17. Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Шхагумов К.Ю., Абазова З.Х. Комбинированное применение гипокситерапии и оксигенотерапии — эффективный метод коррекции иммунологического статуса больных бронхиальной астмой. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2015; 17(4): 12–317. [Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Shhagumov K.Yu., Abazova Z.Kh. Combined application of hypoxotherapy and oxygentherapy is an effective method of correction of immunological status of patients with bronchial asthma. *The journal of scientific articles health and education millennium*. 2015; 17(4): 312–317 (In Russ.).]
18. Burtscher M., Haider T., Domej W., et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2009; 165(1): 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.10.012>
19. Burtscher J., Citherlet T., Camacho-Cardenosa A., et al. Mechanisms underlying the health benefits of intermittent hypoxia conditioning. *The Journal of physiology*. 2024; 602(21): 5757–5783. <https://doi.org/10.1113/jp285230>
20. Kasima V.H.M., Mathiaa S., Perssona P.B., et al. Episodic hypoxia promotes defence against cellular stress. *Cell Physiol Biochem*. 2019; 52: 1075–1091. <https://doi.org/10.33594/0000000073>
21. Zhang Q., Zhao W., Li S., et al. Intermittent Hypoxia Conditioning: A Potential Multi-Organ Protective Therapeutic Strategy. *Int. J. Med. Sci*. 2023; 20(12): 1551–1561. <https://doi.org/10.7150/ijms.86622>
22. Uzun AB, Iliescu M, Stanciu LE., et al. The Impact of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Therapy on Metabolism and Respiratory System in Obese Patients as Part of Comprehensive Medical Rehabilitation. *Cureus*. 2024; 16(10):e71501. <https://doi.org/10.7759/cureus.71501>

23. Mallet R.T., Burtcher J., Gatterer H., et al. Hyperoxia-enhanced intermittent hypoxia conditioning: mechanisms and potential benefits. *Med. Gas. Res.* 2024; 14(3): 127–129. <https://doi.org/10.4103/mgr.medgasres-d-23-00046>
24. Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M., et al. Effects of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia on Performance and Health-Related Outcomes in Humans: A Systematic Review. *Sports Med. Open.* 2022; 8(1): 70. <https://doi.org/10.1186/s40798-022-00450-x>
25. Dudnik E., Zagaynaya E., Glazachev O.S., Susta D. Intermittent hypoxia-hyperoxia conditioning improves cardiorespiratory fitness in older comorbid cardiac outpatients without hematological changes: a randomized controlled trial. *High Altitude Medicine & Biology.* 2018; 19(4): 339–343. <https://doi.org/10.1089/ham.2018.0014>
26. Wang S., Gao B., Shi M., et al. Exercise-Induced Oxygen Desaturation Increases Arterial Stiffness in Patients with COPD during the 6WMT. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024; 19: 1479–1489. <https://doi.org/10.2147/copd.s465843>
27. Hedhli A., Slim A., Ouahchi Y., et al. Maximal Voluntary Breath-Holding Tele-Inspiratory Test in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Mens Health.* 2021; 15(3): 15579883211015857. <https://doi.org/10.1177/15579883211015857>
28. Stray-Gundersen S., Massoudian S.D., Wojan F., et al. Hypoxic preconditioning reduces endothelial ischemia-reperfusion injury in older adults. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2022; 323(5): R832–R838. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00200.2022>
29. Haider T., Casucci G., Linser T., et al. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of hypertension.* 2009; 27(8): 1648–1654. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32832c0018>
30. Vogtel M., Michels A. Role of intermittent hypoxia in the treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10(3): 206–213. <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e32833903a6>
31. Xinliang Z., Achkasov E.E., Gavrikov L.K., et al. Assessing the importance and safety of hypoxia conditioning for patients with occupational pulmonary diseases: A recent clinical perspective. *Biomed. Pharmacother.* 2024; 178: 117275. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117275>