

У. Байер<sup>1</sup>, О. С. Глазачев<sup>2</sup>, Р. Ликар<sup>1</sup>, М. Бурчер<sup>3</sup>, В. Кофлер<sup>2</sup>, С. Демчар<sup>1</sup>,  
Х. Стеттнер<sup>4</sup>, Б. Труммер<sup>1</sup>, С. Нойверш<sup>1</sup>, Г. Пинтер<sup>1</sup>

## АДАПТАЦИЯ К ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ-ГИПЕРОКСИИ УЛУЧШАЕТ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ У ПОЖИЛЫХ

<sup>1</sup> Клиника Клагенfurта, Австрия, 9020, Клагенfurт на Вертерзее, Каринтия, Краснигштрассе, 2;

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2; e-mail: glazachev@mail.ru; <sup>3</sup> Университет Инсбрука, Институт спортивной науки, 185, Ферстенвег, Инсбрук, 6020, Австрия; <sup>4</sup> Алпен-Адрия университет Клагенfurта, Австрия, 9020, Клагенfurт, Каринтия, Университетштрассе, 65–67

Для поддержания физической работоспособности и когнитивных функций у пожилых пациентов применяются мультимодальные реабилитационные программы (МРП) на основе физических тренировок, физиотерапевтических процедур, психологического тренинга и пр. Для повышения эффективности МРП у пожилых предложено применять новый вариант адаптации к интервальной нормобарической гипоксии — метод интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ). В плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 34 пациента 64–92 лет дневного гериатрического стационара Клиники Клагенfurта (Каринтия, Австрия), рандомизированных на две группы: опытная (ОГ) — получившие МРП и курс ИГГТ; контрольная (КГ) — прошедшие курс МРП при имитации процедур ИГГТ. До и после курса реабилитации когнитивные функции и нагрузочная выносливость пациентов были оценены с применением тестов определения деменции (DemTest), рисования часов (Clock-drawing Test), а также проведением 6-минутного теста ходьбы (6MWT). При проведении курса ИГГТ когнитивные возможности пациентов ОГ значительно улучшились по сравнению с пациентами КГ: прирост значений в тесте деменции составил +16,7% (в КГ +0,39%,  $p < 0,001$ ), в тесте рисования часов +10,7% (в КГ –8%,  $p = 0,031$ ). Дистанция, пройденная в 6-минутном тесте, увеличилась в обеих группах, однако достоверно больше в ОГ — +24,1% (в КГ +10,8%,  $p = 0,021$ ). Выявлены прямые значимые корреляции между приростом в нагрузочной толерантности и когнитивных тестах. Таким образом, включение процедур адаптации к интервальной гипоксии-гипероксии в МРП у пожилых приводит к значимому повышению их эффективности, что проявляется в улучшении когнитивных функций и физической выносливости. Процедуры ИГГТ хорошо переносятся, не вызывают побочных эффектов.

**Ключевые слова:** интервальная гипоксия-гипероксия, пожилые пациенты, когнитивные функции, физическая выносливость, мультимодальные реабилитационные программы

Современные мировые тенденции повышения продолжительности жизни неизбежно актуализируют проблемы когнитивных дисфункций и инвалидности пожилых. Только в России к началу 2021 г. доля лиц старше трудоспособного возраста в общей численности населения страны возрастет до 26,7%, а их численность достигнет 39,5 млн [1]. Значительная часть хронических заболеваний в пожилом и старческом возрасте связана с когнитивными дисфункциями, нейродегенеративными заболеваниями, что является серьезным экономическим и социальным «вызовом» для общества и национальных систем здравоохранения [15]. Не случайно медицинская и фармацевтическая индустрия активно работают над разработкой новых стратегий, направленных на реабилитацию гериатрических пациентов, поддержание их когнитивных функций и возможностей самообслуживания [4, 23, 29].

В последнее время все большее внимание исследователей и врачей привлекает возможность применения средств физической реабилитации и аэробных упражнений в улучшении когнитивного статуса пожилых [7, 8, 11]. В ряде систематических исследований доказано, что комбинированное курсовое применение индивидуально подобранных физических нагрузок, физиотерапевтических методик, психотренингов, а также обучение пожилых контролю факторов риска хронических заболеваний в виде мультимодальных реабилитационных программ (МРП) является эффективным подходом к реабилитации пожилых с когнитивными дисфункциями, особенно при раннем их выявлении [6, 21, 29].

Относительно новым подходом в реабилитации пожилых с различными заболеваниями является

метод адаптации к коротким эпизодам умеренной гипоксии — интервальные гипоксические тренировки (ИГТ), представляющие собой процедуры интервального дыхания через маску гипоксической газовой смесью, прерываемого дыханием обычным воздухом [2, 20]. В ряде исследований доказано, что ИГТ повышают переносимость физических нагрузок у пациентов с сердечно-сосудистыми, бронхолегочными заболеваниями, метаболическим синдромом [9, 10], улучшают кардиометаболический статус у пожилых [10], повышают когнитивный потенциал при моделировании болезни Альцгеймера, а также в клинических наблюдениях [18, 22, 27]. В исследовании L. Shega и соавт. (2013) впервые были выявлены позитивные эффекты ИГТ на когнитивное функционирование пожилых пациентов 60–70 лет [26].

Для повышения эффективности ИГТ нами предложена новая технология адаптации к гипоксии — метод интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ), где нормоксические паузы между дыханием гипоксической газовой смесью заменяются дыханием гипероксической смесью (30–40 % O<sub>2</sub>) [13].

В периоды создаваемой гипероксии происходит быстрое восстановление сатурации крови кислородом и более выраженная, чем при нормоксической реоксигенации, индукция АФК, необходимых для запуска каскада редокс-сигнального пути. Это приводит к значимому синтезу защитных внутриклеточных белковых молекул, главным образом с антиоксидантной функцией (ферменты антиоксидантной защиты, железосвязывающие белки, белки теплового шока) [5, 15]. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы более выраженные мембран-стабилизирующие эффекты, существенное повышение устойчивости миокарда и мозга, уровня антиоксидантной защиты, переносимости физических нагрузок в результате адаптации к ИГГТ по сравнению с ИГТ [5]. Метод ИГГТ апробирован в пилотных исследованиях у пациентов с метаболическим синдромом, ИБС, квалифицированных спортсменов с синдромом перетренированности [3, 5, 28].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности ИГГТ в комплексных МРП у пожилых пациентов, а также выявление эффектов ИГГТ в динамике когнитивного статуса и нагрузочной толерантности у пациентов гериатрической поликлиники.

## Материалы и методы

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие пожилые добровольцы 63–92 лет, проходящие МРП в гериатрическом дневном отделении Клиники Клагенфурта (Каринтия, Австрия). После прохождения рутинного обследования (клинический и биохимический анализы крови, ЭКГ в покое) добровольцы подписывали информированное согласие и проходили комплексное психоневрологическое обследование с применением краткой шкалы количественной оценки психического состояния и когнитивных дисфункций (MMSE) [12]. Критерии исключения: невозможность перемещаться без посторонней помощи, неконтролируемая гипертензия (САД >180 мм рт. ст.), хронические бронхолегочные заболевания, декомпенсированная сердечная недостаточность (NYHA, III–IV ФК), ранее перенесенные внутримозговые кровоизлияния, выраженные когнитивные расстройства (MMSE < 12 баллов).

Отобранные случайным образом пациенты (n=41) были разделены на две группы: опытную (ОГ) — 20 человек, прошедшие МРП и ИГГТ, и контрольную (КГ) — 21 человек, прошедший МРП и курс плацебо-процедур ИГГТ. Группы не различались по возрасту, основным параметрам кардиореспираторного и когнитивного статуса, приему медикаментозных препаратов, их исходные характеристики представлены в *табл. 1*. На время обследования всем участникам было рекомендовано не менять режим питания, двигательной активности, прием препаратов (за исключением случаев экстренной помощи, что фиксировали в картах).

Все пациенты проходили индивидуализированные МРП для пожилых, 16–20 посещений в режиме 2–3 раза в нед, состоящие из: 1) 30 мин физиотерапевтических процедур, направленных на стимуляцию метаболизма, тренинг баланса, координацию движений и прочее; 2) 60 мин трудотерапии с включением моторно-функциональных, перцептивных тренингов, психотренинга, когнитивного тренинга с применением компьютерных технологий; 3) 20 мин тренировки кардиореспираторной выносливости на велоэргометре «MOTOmed<sup>R</sup> Viva-1» (Германия) сидя с индивидуальным дозированием возрастающей нагрузки, не превышая значений ЧСС 120 уд/мин.

Параллельно с МРП пациентам ОГ в дни посещения гериатрического отделения проводили процедуры ИГГТ (2–3 раза в нед, всего 14–15 тренировок за 5–6 нед). В исследовании исполь-

зовали нормобарическую установку для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей на основе обратной связи «ReOxy Cardio» («Aimediq S. A.», Luxembourg) [13]. Пациент сидел в удобном кресле и дышал через ротоносовую маску гипоксической или гипероксической газовой смесью в интервальном режиме.

Перед началом курса процедур определяли индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем 10-минутного гипоксического теста — дыхание через маску газовой смесью с 12 % содержанием  $O_2$ , с ежеминутным мониторингом ЧСС и насыщения гемоглобина кислородом ( $SaO_2$ ). Результаты гипоксического теста (степень и скорость десатурации крови кислородом и степень тахикардии) использовали для индивидуального подбора длительности подачи гипоксической (12 %  $O_2$ ) и гипероксической (35 %  $O_2$ ) газовых смесей при процедуре ИГГТ по принципу биообратной связи: при достижении индивидуальных минимальных значений  $SaO_2$  подача гипоксической смеси переключалась на гипероксическую до восстановления исходных значений сатурации и т. д. [13].

Длительность одной процедуры составляла 35–45 мин. Время каждого гипоксического периода составляло в среднем 4–6 мин, гипероксического периода — около 1–2 мин, в зависимости от скорости восстановления  $SaO_2$  у пациента. После каждой тренировки вносили отметку в дневник наблюдения, где указывали дату проведения процедуры, оценку пациентом переносимости процедуры, все возможные изменения состояния во время тренировки и в период между ними. До и после тренировки измеряли АД, ЧСС.

Пациенты КГ после выполнения ГТ прошли курс плацебо-тренировок, имитирующих ИГГТ, получая через маску того же аппарата атмосферный воздух. Участники не были информированы о различиях и принадлежности к разным группам, процедуры контролировались только двумя медсестрами.

До и после МРП и ИГГТ все пациенты прошли комплексное тестирование, включающее: оценку когнитивных функций с применением теста определения деменции (Dem Test), который является чувствительным инструментом скрининга минимальных когнитивных нарушений и начальных стадий деменции [16]), и теста свободного рисования часов (Clock-drawing Test, CDT) — надежного скринингового инструмента, показывающего значимые корреляции с глобальными когнитивными нару-

шениями, исполнительными функциями, семантическими навыками, зрительно-пространственной ориентацией [24]; оценку нагрузочной толерантности путем 6-минутного теста ходьбы (6MWT) в соответствии с принятыми рекомендациями.

Из 41 пациента, отобранного в исследование, только 35 завершили программу (2 пациента отказались от ИГГТ по причине клаустрофобии от маски на лице, 2 участника прекратили посещать процедуры из-за ощущений дискомфорта от нахождения в маске, еще 2 прекратили участие без объяснения причин), один пациент, завершивший обследование, был исключен из анализа по причине прекращения медикаментозного лечения в динамике МРП.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ R (Version 2.7.0 resp. 3.2.3, 2015; The R Foundation for Statistical Computing, <http://cran.r-project.org>). Данные в работе представлены как среднее и стандартное отклонение  $M \pm SD$ . Проверка нормальности распределения проведена с применением критерия Колмогорова—Смирнова, корреляции между показателями и их значимость оценены непараметрическим ранговым коэффициентом корреляции Спирмена, достоверность различий — тестом Вилкоксона—Манна—Уитни.

Таблица 1

**Исходные клиничко-демографические характеристики пожилых пациентов обеих групп**

Показатель		Опытная группа, n=18	Контрольная группа, n=16
Пол, n (%)	муж.	5 (28)	2 (12,5)
	жен.	13 (72)	14(87,5)
Возраст, лет		80,9±7,8	83,4±5,5
Рост, см		163,7±8,3	163,19±8,52
Масса тела, кг		72,03±9,32	66,83±12,27
ИМТ		26,98±3,91	25,02±3,62
Оценка психического состояния (MMSE-Score), баллы		24,94±3,75	24,5±3,93
САД, мм рт. ст.		137,22±18,9	134,64±15,9
ДАД, мм рт. ст.		77,5±6,9	77,86±8,7
Сатурация крови $O_2$ — $SpO_2$ , %		94,21±6,2	93,65±7,5

Примечание. Данные представлены как  $M \pm SD$  или число пациентов (отношение в %); отсутствие межгрупповых различий при  $p > 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Все участники (ОГ — 18 человек, КГ — 16 человек), прошедшие курс ИГГТ/плацебо-процедур, отметили хорошую переносимость процедур (за исключением легкого головокружения и нарушений засыпания после первых нескольких сессий, не отмечено иных побочных эффектов и осложнений), табл. 2.

Исходно у пожилых пациентов ОГ и КГ не различались показатели когнитивного статуса (см. табл. 2). После МРП с курсом ИГГТ отмечен существенный прирост показателей в тестах определения деменции и рисования часов у пациентов ОГ, в то же время у пациентов КГ не выявлено существенной динамики показателей этих тестов. После курса реабилитации показатели когнитивного функционирования были значимо выше в ОГ (табл. 3).

Значения функциональной нагрузочной выносливости, оцененной в 6-минутном тесте ходьбы как максимальная пройденная дистанция, исходно существенно не различались у пациентов обеих групп. После курса ИГГТ или плацебо-процедур

в комбинации с МРП в обеих группах отмечен достоверный прирост значений пройденной дистанции, однако у пациентов ОГ он был существенно выше, чем у пациентов КГ (см. табл. 3). И после курса реабилитации значения 6MWT были существенно выше у пациентов ОГ по сравнению с КГ.

Важно отметить значимую связь между значениями прироста пройденной дистанции в 6-минутном тесте ходьбы и прироста баллов в тесте определения деменции, а также между значениями прироста пройденной дистанции в 6MWT и прироста значений в тесте рисования часов (рисунок).

Не выявлено статистически значимой динамики в значениях кардиогемодинамических и метаболических показателей как у пациентов ОГ, так и у КГ.

Впервые в выполненном исследовании установлены позитивные клинически значимые эффекты включения курса процедур адаптации к интервальной гипоксии-гипероксии в МРП пожилых людей (средний возраст > 80 лет) в когнитивном статусе и переносимости физических нагрузок.

Таблица 2

**Динамика показателей когнитивных функций и кардиореспираторной нагрузочной выносливости в курсе мультимодальной реабилитационной программы (МРП) у пациентов обеих групп,  $M \pm SD$**

Показатель	Опытная группа, n=18		Контрольная группа, n=16		Достоверность межгрупповых различий после МРП, p
	исходно	после МРП	исходно	после МРП	
ЧСС, уд/мин	66,4±8,5	66,1±8,5	73,5±8,0	67,7±5,5	0,27
САД, мм рт.ст.	136,4±17,9	132,5±14,7	134,6±15,8	129,5±16,4	0,41
ДАД, мм рт.ст.	80,8±18,3	73,3±5,9	77,8±8,7	72,8±6,7	0,28
SpO <sub>2</sub> , %	94,2±6,2	98,3±1,2	93,6±7,5	97,6±1,7	0,48
DemТест, баллы	11,2±3,5	14,2±3,7	11,4 ±4,1	11,3±3,6	<0,001
CDT, баллы	7,8±2,9	8,4±3,0	7,5±2,3	6,8±2,6	0,031
6MWT, м	234,3±94,7	290,7±83,1	250,6±94,3	277,7±96,3	0,021

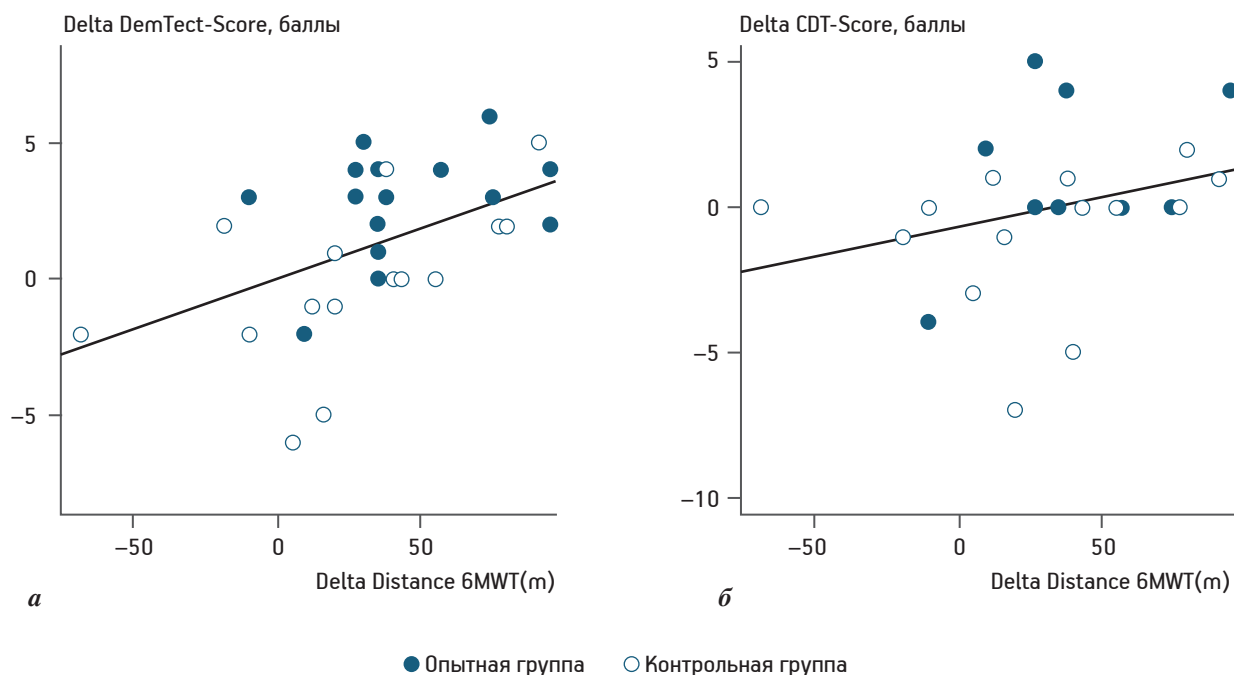
Примечание. Здесь и в табл. 3: DemТест — тест определения деменции; CDT — тест рисования часов; 6MWT — 6-минутный тест ходьбы.

Таблица 3

**Показатели разницы когнитивных функций и кардиореспираторной нагрузочной выносливости до и после курса мультимодальной реабилитационной программы (МРП) у пациентов обеих групп**

Показатель	Разница «до — после МРП»		Достоверность групповых различий, p
	опытная группа, n=18	контрольная группа, n=16	
DemТест, баллы (%)	+3 (+16,7%)	+0,07 (+0,39%)	<0,001
CDT, баллы (%)	+1,07 (+10,7%)	-0,8 (-8%)	0,031
6MWT, м (%)	+56,26 (+24,1%)	+27,13 (+10,8%)	0,021





Соотношение между изменениями до и после МРП: а — пройденной дистанции в 6MWT (ось абсцисс) и приростом баллов в тесте определения деменции DemTect (ось ординат),  $r = +0,57$ ;  $\rho < 0,001$ ; б — пройденной дистанции в 6MWT (ось абсцисс) и приростом значений в тесте рисования часов CDT (ось ординат),  $r = +0,42$ ;  $\rho < 0,011$ .

Важным представляется факт хорошей переносимости гериатрическими пациентами ИГГТ, отсутствие негативных побочных реакций и существенного дискомфорта от маски на лице и дыхания гипоксической смесью. Это подтверждает данные M. Burtcher и соавт. [10] и L. Shega и соавт. [26], которые использовали процедуры интервальной гипоксии-нормоксии у здоровых пожилых людей и у пациентов 60–70 лет с ИБС и ХОБЛ. В начале курса ИГГТ пожилые пациенты скептически воспринимали проведение процедур с фиксацией маски на лице, однако после первых процедур стали позитивно воспринимать эпизоды гипоксии и последующей гипероксии, сообщая о состоянии некоторой эйфории. Единственным негативным моментом, по мнению пациентов, является значительная длительность процедур (до 35–40 мин), что трудно переносить больным с умеренно выраженными когнитивными дисфункциями. Очевидно, в последующем можно рекомендовать показ видео или прослушивание музыки во время отпуска процедур, что сделает времяпровождение в маске менее утомительным.

Вторым важным моментом является улучшение когнитивного статуса гериатрических пациентов при включении ИГГТ в МРП. Как показано в других работах, короткие курсы МРП не

приводят к существенной динамике когнитивного статуса, для этих целей рекомендованы более длительные циклы физической реабилитации пожилых — 3–4 мес [6, 8]. Нами также установлено, что у пациентов КГ (в отличие от ОГ), несмотря на улучшение нагрузочной толерантности, позитивных сдвигов в когнитивных функциях не произошло. Следовательно, улучшение когнитивного функционирования можно непосредственно связать с эффектами ИГГТ. Отсутствие улучшения когнитивного функционирования после физических тренировок (в КГ) в нашем исследовании можно объяснить низкой выносливостью пациентов старше 80 лет, что не позволяло им выполнять тренировки достаточной интенсивности, сопоставимой с нагрузками группы пациентов 60–70 лет. Это подтверждается данными метаанализа S. Colcombe и соавт. [11] о наилучших эффектах физических тренировок у пожилых пациентов 65–71 года.

Таким образом, ИГГТ в комбинации с МРП является новой технологией улучшения у гериатрических пациентов как когнитивных функций, так и физической выносливости. В исследовании [3] даже приводятся данные о повышении физической выносливости в результате адаптации к интервальной гипоксии без каких-либо физических тренировок.

В работе А. Navarrete-Orazo и G. S. Mitchell [19] отмечено, что позитивные эффекты гипоксических тренировок зависят от дозы гипоксии (длительности и интенсивности гипоксических стимулов). Этот факт был учтен в нашем исследовании путем индивидуального подбора параметров процедур ИГГТ на основе оценки гипоксической чувствительности каждого пациента в исходно проводимом гипоксическом тесте [13, 28].

Среди механизмов потенцирования когнитивных функций под влиянием ИГГТ можно предположить экспрессию нейротрофического фактора роста (*BDNF*) в структурах гиппокампа, важного регулятора выживания нейронов, нейропластичности, механизмов памяти и внимания [14, 30]. Аналогичные данные стимуляции продукции *BDNF* отмечены и под влиянием физических нагрузок на выносливость, других стрессоров [25], что еще раз подтверждает правомерность комбинации ИГГТ с МРП. Несмотря на доказательства влияния адаптации к интервальной гипоксии на структурно-функциональные характеристики мозга, конкретные механизмы не до конца раскрыты. В ряде обзорных работ предполагается, что ключевые защитные нейрональные механизмы адаптации к интервальной гипоксии могут быть связаны с ограничением последствий оксидативного стресса в структурах гиппокампа, нормализацией синтеза *NO*, нарушенного *b*-амилоидом, стимуляцией антиоксидантных систем, белков теплового шока, повышением плотности капиллярной сети в мозге [17, 30]. Необходимы дальнейшие исследования механизмов позитивного влияния ИГГТ на нейрофизиологические и когнитивные функции пожилого человека, а также сравнительный анализ эффективности разных режимов (ИГТ, ИГГТ) интервальной адаптации к гипоксии.

### Заключение

Процедуры адаптации к интервальной нормобарической гипоксии-гипероксии легко применимы в практике гериатрической реабилитации, не вызывают побочных эффектов и хорошо переносятся пожилыми пациентами в возрасте до 90 лет с умеренно выраженными когнитивными расстройствами. Включение процедур интервальных гипоксически-гипероксических тренировок в мультимодальные программы реабилитации у пожилых пациентов приводит к значимому улучшению когнитивного статуса и повышению переносимости физических нагрузок.

Авторы выражают благодарность всем добровольцам — участникам исследования, а также компании «AiMediq S.A.» (Люксембург) за предоставленные безвозмездно аппараты «ReOxy» для проведения ИГГТ у пациентов. Компания и ее представители не участвовали в дизайне исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, в подготовке публикации.

### Литература

1. Башкирёва А.С., Вылегжанин С.В., Качан Е.Ю. Актуальные проблемы социальной геронтологии на современном этапе развития России // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 2. С. 379–386.
2. Герасименко Е.Н., Мещанинов В.Н., Звездина Е.М. и др. Сравнительный анализ геронтопрофилактической эффективности и мембранотропного действия разных видов газовой терапии // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 3. С. 377–383.
3. Загайная Е. Э., Копылов Ф. Ю., Глазачев О.С. и др. Влияние интервальных гипоксически-гипероксических тренировок на переносимость физических нагрузок у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса на фоне оптимальной медикаментозной терапии // Кардиол. и серд.-сосуд. хир. 2015. № 3. С. 32–38.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение // Рус. мед. журн. 2004. № 10. С. 573–576.
5. Сазонтова Т.Г., Болотова А.В., Глазачев О.С. и др. Адаптация к гипоксии и гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации (экспериментально-прикладное исследование) // Рос. физиол. журн. 2012. Т. 98. № 6. С. 793–807.
6. Baker L. D., Frank L. L., Foster-Schubert K. et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial // Arch. Neurol. 2010. Vol. 67. № 1. P. 71–79. doi: 10.1001/archneurol.2009.307.
7. Barnes D. E., Santos-Modesitt W., Poelke G. et al. The mental activity and exercise (MAX) trial. A randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults // J.A.M.A. Int. Med. 2013. Vol. 173. № 9. P. 797–804. doi:10.1001/jamainternmed.2013.189.
8. Brinke L. F., Bolandzadeh N., Nagamatsu L. S. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial // Brit. J. Sports. Med. 2015. Vol. 49. № 4. P. 248–54. doi: 10.1136/bjsports-2013-093184.
9. Burtscher M., Haider T., Domej W. et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk or with mild COPD // Respir. Physiol. Neurobiol. 2009. Vol. 165. P. 97–103. doi: 10.1016/j.resp.2008.10.012.
10. Burtscher M., Pachinger O., Ehrenbourg I. et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease // Int. J. Cardiol. 2004. Vol. 96. P. 247–254.
11. Colcombe S., Kramer A. F. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study // Psychol. Sci. 2003. Vol. 14. № 2. P. 125–130.
12. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiat. Res. 1975. Vol. 12. № 3. P. 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
13. Glazachev O. Optimization of Clinical Application of Interval Hypoxic Training // Biomed. Engineering. 2013. Vol. 47. № 3. P. 134–137.
14. Huang E. J., Reichardt L. F. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function // Ann. Rev. Neurosci. 2001. Vol. 24. P. 677–736. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677.

15. [Hurd M.D., Martorell P., Delavande A. et al. Monetary costs of dementia in the United States // New Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. № 4. P. 1326–1334.](#)
16. [Kalbe E., Kessler J., Calabrese P. et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia // Int. J. Geriatr. Psychiat. 2004. Vol. 19. № 2. P. 136–143. doi: 10.1002/gps.1042 42.](#)
17. [Langlois F., Minh K., Vu T.T. et al. Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults // J. Geront. Psychol. Sci. Soc. 2013. Vol. 68. № 3. P. 400–404. doi: 10.1093/geronb/gbs069.](#)
18. [Manukhina E., Downey F., Shi X., Mallet R. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease // Exp. Biol. Med. 2016. Vol. 241. P. 1351–1363. doi: 10.1177/1535370216649060.](#)
19. [Navarrete-Opazo A., Mitchell G.S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose // Amer. J. Physiol. Regulatory, Integrative Comparative Physiol. 2014. Vol. 307. P. 1181–1197.](#)
20. [Neubauer J.A. Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia // J. appl. Physiol. 2001. Vol. 90. № 4. P. 1593–1599.](#)
21. [Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multi-domain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people \(FINGER\): a randomised controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 385. № 9984. P. 2255–2263. doi: 10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5.](#)
22. [Prokopov A. A case of recovery from dementia following rejuvenative treatment // Rejuvenat. Res. 2010. Vol. 13. № 2–3. P. 217–219.](#)
23. [Rabinovici G.D., Carrillo M.C., Forman M. et al. Multiple comorbid neuropathologies in the setting of Alzheimer's disease and implications for drug development // Alzheimer's & Dementia: Translational Res. & Clin. Interv. 2016. \(In Press\). doi:10.1016/j.trci.2016.09.002.](#)
24. [Sunderland T., Hill J.L., Mellow A.M. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity // J. Amer. Geriatr. Soc. 1989. Vol. 37. P. 725–729.](#)
25. [Satriotomo I., Vinit S., Flom A.L. Repetitive acute intermittent hypoxia increases BDNF and TrkB expression in respiratory motor neurons: dose effects // FASEB J. 2010. www.fasebj.org/cgi/content/meeting\\_abstract/24/1\\_MeetingAbstracts/799.16.](#)
26. [Schega L., Peter B., Törpel A. et al. Effects of intermittent hypoxia on cognitive performance and quality of life in elderly adults: a pilot study // Gerontology. 2013. Vol. 59. P. 316–323. doi:10.1159/000350927.](#)
27. [Serebrovskaya T.V., Manukhina E.B., Smith M.L. et al. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension? // Exp. Biol. Med. 2008. Vol. 233. P. 627–650.](#)
28. [Susta D., Dudnik E., Glazachev O. A program based on repeated hypoxia-hyperoxia exposure and light exercise enhances performance in athletes with overtraining syndrome // Clin. Physiol. Functional Imaging. 2016. \(In Press\). doi: 10.1111/cpf.12296.](#)
29. [Suzuki T., Shimada H., Makizako H. et al. Effects of a multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized trial // BMC Neurol. 2012. Vol. 12. P. 128. doi: 10.1186/1471-2377-12-128.](#)
30. [Zhu X.H., Yan H.C., Zhang J. et al. Intermittent hypoxia promotes hippocampal neurogenesis and produces antidepressant-like effects in adult rats // J. Neurosci. 2010. Vol. 30. № 8. P. 12653–12663. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6414-09.2010.](#)

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 255–261

*U. Bayer<sup>1</sup>, O.S. Glazachev<sup>2</sup>, R. Likar<sup>1</sup>, M. Burtscher<sup>3</sup>, W. Kofler<sup>2</sup>, G. Pinter<sup>1</sup>,  
H. Stettner<sup>4</sup>, S. Demschar<sup>1</sup>, B. Trummer<sup>1</sup>, S. Neuwersch<sup>1</sup>*

#### ADAPTATION TO INTERMITTENT HYPOXIA-HYPEROXIA IMPROVES COGNITIVE PERFORMANCE AND EXERCISE TOLERANCE IN ELDERLY

<sup>1</sup> Klinikum Klagenfurt, 2, Kraßniggstraße, Klagenfurt am Wörthersee, Karintia, 9020, Austria;

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8–2, Trubetskaya str., Moscow, 119991;

e-mail: glazachev@mail.ru; <sup>3</sup> University of Innsbruck, Institute of Sport Science, Fürstentweg 185, Innsbruck, 6020, Austria; <sup>4</sup> Alpen-Adria University Klagenfurt, 65–67, Universitätsstraße, Karintia, Klagenfurt, 9020, Austria

For improvements in exercise tolerance and cognitive function in geriatric patients Multimodal training programs (MTP) are used as combination of physiotherapy, occupational therapy and cardiovascular training. Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Training (IHHT), a modified type of intermittent hypoxic training (IHT) is proposed to be included in MTP to elicit more pronounced beneficial effects in exercise tolerance and cognitive functions of geriatric patients likely by an additional pathway than a single MTP. Thirty four patients of the Geriatric Day Clinic aged between 64 and 92 years participated in the placebo controlled clinical trial. They were randomly assigned to receive MTP plus IHHT (experimental group — EG) or MTP plus placebo-breathing through a machine face mask (control group — CG) in a double blind fashion. Before and after the interventions course cognitive performance was assessed by the Dementia-Detection-Test (DemTect) and the Clock-Drawing-Test (CDT), and functional exercise capacity — by the total distance of 6-Minute-Walk-Test (6MWT). After IHHT combined with MTP cognitive performance (DemTect) increased significantly when compared to NG (+16,7% vs. +0,39%,  $p < 0,001$ ). The CDT indicated similar results with a significant increase in the EG while the score of the CG even decreased (+10,7% vs. –8%,  $p = 0,031$ ). Concerning the functional exercise capacity, both groups improved the total distance in the 6MWT but with a significantly larger increase in the EG compared to the CG (+24,1% vs. +10,8%,  $p = 0,021$ ). In addition, there was a significant relationship between the changes of the 6MWT and the DemTect Scores and the CDT. IHHT contributed significantly to improvements in cognitive performance and exercise capacity in elderly performing MTP. IHHT sessions are considered to be easily applicable to and well tolerated by geriatric patients up to 92 years.

**Key words:** *intermittent hypoxia-hyperoxia, geriatric patients, cognitive performance, exercise tolerance, multimodal training programs*