

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.216.2:616.24

РЕАКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У НЕАДАПТИРОВАННЫХ К ГИПОКСИИ ЛЮДЕЙ В УСЛОВИЯХ НАРАСТАЮЩЕЙ ГИПОКСИИ

О.В.Гришин, С.В.Басалаева, Н.В.Устюжанинова, Н.Д.Уманцева, С.Н.Гладырь

Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

РЕЗЮМЕ

У 13 условно здоровых, неадаптированных к гипоксии людей исследовали показатели легочного газообмена, частоту сердечных сокращений и уровень оксигенации гемоглобина в артериальной крови (SpO_2) при 15-минутном дыхании гипоксическими воздушными смесями 17, 15 и 13 об.% O_2 . При групповом анализе показано, что гипоксия 17 об.% O_2 не вызывает изменений вентиляции легких, интенсивности энергетического обмена и частоты сердечных сокращений. SpO_2 соответствует нижней границе нормы, что означает отсутствие гипоксемии и значимой реакции организма на гипоксическое воздействие. При гипоксии 15 об.% O_2 происходит дальнейшее падение SpO_2 , некоторое увеличение потребления кислорода и интенсивности энергетического обмена. Гипоксия (13 об.%) вызывает появление вентиляционной реакции уже в первые 5 минут воздействия, минутный объем дыхания увеличивается на 38%, потребление кислорода возрастает на 18-25%, увеличивается и выделение CO_2 на 20-33% относительно нормоксии. Происходит дальнейшее снижение уровня оксигенации крови до 86,5%, что ниже границы нормы для здорового человека. Индивидуальный анализ показал, что изменения параметров легочного газообмена наблюдаются у 90% обследованных при 17 об.% O_2 . Установлено, что у лиц с функциональными отклонениями в системе внешнего дыхания на первое место выходит реакция гипоксического гипометаболизма, для более экономного расходования и так небольших резервов аппарата внешнего дыхания. Эта реакция наблюдалась в два раза чаще, чем у здоровых. Увеличение эффективности легочной вентиляции – это ответ на гипоксию, так как он менее энергозатратный, чем повышение вентиляции.

Ключевые слова: система внешнего дыхания, гипоксия, гипометаболизм.

SUMMARY

LUNG RESPIRATION REACTION AND ENERGY

METABOLISM INTENSITY IN NOT ADAPTED TO HYPOXIA PEOPLE EXPOSED TO INCREASED HYPOXIA

O.V.Grishin, S.B.Basalaeva, N.V.Ustuzaninova, N.D.Umantseva, S.N.Gladyr'

Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine of Siberian Branch RAMS, 4 Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

In 13 healthy, not adapted to hypoxia people, parameters of pulmonary gas exchange, heart rate and oxyhemoglobin saturation level of the arterial blood (SpO_2) during 15-minute breathing of hypoxic air mixture with 17, 15 and 13 vol.% O_2 were studied. The group analysis showed that hypoxia of 17 vol.% O_2 did not cause changes in lung ventilation, the intensity of energy metabolism and heart rate. SpO_2 corresponds to the lower limit of normal, which means the absence of hypoxemia and the significant reaction to hypoxic exposure. At hypoxia of 15 vol.% O_2 there is a further SpO_2 drop, a slight increase of oxygen consumption (VO_2) and the intensity of energy metabolism. Hypoxia (13 vol.%) causes a ventilatory response in the first 5 minutes of exposure, a minute respiratory volume increases by 38%, VO_2 oxygen intake grows by 18-25%, and CO_2 emissions increase by 20-33% compared to normoxia. There is a further blood oxygenation level decrease till 86.5%, it is lower than the normal range for a healthy person. An individual analysis showed that changes in pulmonary gas exchange parameters were observed in 90% of patients at 17 vol.% O_2 . It was found out that in people with respiratory system functional disabilities hypoxic hypometabolism response takes the first place for more economical use of small respiratory reserves. This response was observed two times more frequently than in healthy people. The increase of the pulmonary ventilation efficiency is the response to hypoxia as it has lower power inputs than the increase in ventilation.

Key words: respiratory system, hypoxia, hypometabolism.

Известно, что резко и быстро развивающаяся гипоксия при дыхании смесями ниже 10-12 об.% O_2 ($P_i = 90-120$ мм рт. ст.), которые обычно используют для изучения реакции на гипоксию, соответствует мгновенному подъему на высоту 4-4,5 км над уровнем моря. Это позволяет оценить индивидуальную устойчивость организма к гипоксии, однако затрудняет понимание того, каким образом при отсутствии гиперкапнической стимуляции дыхательного центра происходит переключение управления легочной вентиляции на гипоксический стимул. На действие гипоксии система внешнего дыхания (СВД) отвечает разными реакциями. В настоящее время известно несколько таких реакций: вентиляционная (повышение легочной вентиляции), реакция «мобилизации» функциональных резервов (ускорение поглощения кислорода в легких). Третья реакция – гипоксического гипометаболизма, которая характеризуется падением скорости потребления кислорода в результате снижения напряжения O_2 в альвеолярном воздухе (PAO_2) и артериальной крови (PaO_2) ниже некоторого критического уровня [5, 14, 18, 19, 22, 23]. У человека реакция гипоксического гипометаболизма регистрируется в первые минуты дыхания смесями с очень низким (8 об.% O_2) содержанием кислорода [12].

Гипоксический стимул вызывает повышение скорости выделения CO_2 в сочетании с повышением дыхательного коэффициента, то есть анаэробную реакцию [6]. Замедление скорости потребления кислорода при дыхании смесью 15% O_2 было зарегистрировано у больных с патологией органов дыхания и кровообращения [2]. Снижение интенсивности обмена было также обнаружено у здоровых мигрантов, но уже адаптированных жителей Севера [3], что в определенной степени противоречило известной парадигме гипервентиляции при адаптации на Севере [13]. При гипоксии было обнаружено увеличение скорости выведения CO_2 , которое наблюдалось параллельно снижению скорости потребления кислорода у «адаптированных к задержке дыхания» спортсменов-пловцов [11]. Такое рассогласование потоков доставки кислорода и выделения углекислого газа в состоянии покоя у здорового человека указывает на частичное переключение аэробного энергообразования на анаэробное, которое обычно сопровождается увеличением концентрации лактата в крови [22, 24]. Исследования С.Г.Кривошекова и соавт. [11], Э.А.Бурых [1], показали, что кроме реакции гипервентиляции могут быть еще и реакции снижения интенсивности обмена и ускорения выделения CO_2 . Очевидно, что все эти реакции имеют разнонаправленный характер, поэтому групповой анализ может приводить к тому, что средние величины не будут отражать реальной картины. Кроме того, известно, что более четверти здоровых людей имеют измененные параметры СВД, которые можно отнести к так называемой «условной норме». По данным Г.С.Шишкина и Н.В.Устюжаниновой [17], 28% зарегистрированных показателей внешнего дыхания могут рассматриваться как функциональные отклонения. По своей природе функциональные отклонения

существенно различаются. Во-первых, это генотипические варианты нормы, обусловленные существенными различиями в энергетике разных индивидуумов. Во-вторых, это потенциальные предшественники легочной патологии. В третьих, некоторые отклонения отражают адаптивные перестройки системы внешнего дыхания. Они имеют положительную направленность, т.к. облегчают поддержание стабильного функционального состояния в изменяющихся условиях существования. В настоящей работе была поставлена задача: провести индивидуальный анализ и изучить влияние умеренной и выраженной гипоксии на здоровых людей, имеющих функциональные отклонения показателей внешнего дыхания.

Материалы и методы исследования

Исследование реакций внешнего дыхания в условиях нормоксии (21% O_2) и в условиях нормобарической гипоксии было проведено у 38 практически здоровых, нетренированных и неадаптированных к гипоксии лиц обоего пола, работа которых не связана с постоянными физическими нагрузками. Из них была выделена группа из 13 человек (6 мужчин и 7 женщин), условно здоровых людей, не имеющих жалоб на органы дыхания, однако у них были выявлены те или иные функциональные отклонения в измеряемых параметрах, включая избыточную массу тела ($ИМТ > 26,0$).

Средний возраст обследуемых составлял $30 \pm 9,5$ лет, рост – 169 ± 12 см, вес – $76 \pm 17,2$ кг. Поскольку анализ проводился по динамике изменений в процентах к значениям показателей при нормоксии, а не по абсолютным значениям, то пол испытуемых мы не учитывали. Параметры внешнего дыхания и легочного газообмена измеряли методом оксиспирометрии на автоматизированном спирометаболическом комплексе, устройство которого подробно описано в нашей работе [4]. Определяли следующие показатели: минутный объем дыхания (МОД, л/мин), потребление кислорода (PO_2 , мл/мин), выделение углекислоты (BCO_2 , мл/мин), рассчитывали дыхательный коэффициент ($DK = BCO_2 / PO_2$), коэффициент использования кислорода ($KIO_2 = PO_2 / МОД$). Частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и уровень оксигенации гемоглобина в артериальной крови (SpO_2 , %) регистрировали пульсоксиметром Nellcor N-200 (США).

Воздействие осуществляли гипоксической газовой смесью с разным содержанием кислорода – 17, 15 и 13 об.% O_2 . Гипоксические воздушные смеси готовили с помощью кислородного концентратора DeVilbiss (США). Показатели регистрировали каждую минуту при нормоксии (исходный уровень) и при гипоксической гипоксии в течение 15 минут. Учитывая, что даже однократная гипоксия может вызывать тренирующий эффект, исследования у каждого человека проводили с перерывом не менее 7 дней. В связи с этим динамику параметров легочного газообмена при гипоксии определяли в сравнении с результатами, полученными в этот же день в условиях нормоксии. Средние значения показателей анализировали по 5-минутным интерва-

лам: 1-5, 6-10 и 11-15 минуты. В ряде случаев по просьбе испытуемых исследования прекращали раньше в связи с нарастающей одышкой или неприятными субъективными ощущениями.

При статистическом анализе для сравнения внутригрупповой динамики использовали t-критерий Стьюдента. Достоверность результатов оценивали по уровню значимости $p < 0,05$.

Исследование проведено без риска для здоровья людей с соблюдением всех принципов гуманности и этических норм (Хельсинкская декларация 2000 г., Директивы Европейского сообщества 86/609) и одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования в условиях нормоксии. Функциональные показатели в группе условно здоровых людей, обследуемых в состоянии покоя без гипоксической нагрузки (табл. 1), соответствуют принятым нормативам [15, 16].

Таблица 1

Показатели внешнего дыхания и газообмена у здоровых людей и лиц функциональными отклонениями при нормоксии (M±SD)

Показатели	Здоровые (n=24)	С отклонениями (n=13)
ПО ₂ , мл/мин	281±44	311±58
МОД, л/мин	8,4±1,9	9,46±1,82
КИО ₂	41,2±5,3	40,0±3,5
ВСО ₂ , мл/мин	226±44	245±51
ДК	0,80±0,10	0,78±0,04
ЧСС, уд/мин	72,7±9,2	75,8±10,1
SpO ₂ , %	97,5±1,0	97,6±1,1

МОД, равный 9,46 л/мин, хорошо согласуется с известными данными для этого показателя. ПО₂ составляет 106% от должной величины и находится в границах достоверной нормы. Среднее значение КИО₂ также находится в границах нормы (35,0-45,0). Количество ВСО₂ лежит в пределах, определяемых для здоровых людей – от 200 до 250 мл в минуту [8]. ДК, равный 0,78, свидетельствует о сбалансированном уровне газообмена в организме. SpO₂ в условиях нормоксии соответствует кривой диссоциации гемоглобина для здорового человека [7]. Таким образом, обследуемая группа хоть и имела незначительные отклонения от нормы (на 3-7%) по регистрируемым параметрам СВД, однако различия не достигали достоверных значений.

Исследования при гипоксии. Ранее нами было показано, что легкая гипоксия (17 об.% O₂) является пограничной и здоровые люди практически не реагируют на нее [2]. Для более детального изучения реакций СВД у здоровых людей, имеющих те или иные откло-

нения функциональных показателей внешнего дыхания, мы использовали гипоксические пробы с меньшим содержанием кислорода (15 и 13 об.% O₂). В таблице 2 представлена динамика показателей внешнего дыхания при разных уровнях гипоксии в процентах к их значениям при нормоксии.

При легкой гипоксии (17 об.% O₂) уровень SpO₂ соответствовал таковому при нормоксии. Дыхание газовой смесью непрерывно в течение 15 минут не вызывает заметных изменений вентиляции легких. Значения МОД практически соответствуют значениям, измеренным без гипоксической нагрузки. Очевидно, что отсутствие изменений в уровне оксигенации крови не вызывает изменений вентиляции. Показатель ПО₂ на протяжении всего времени воздействия гипоксии поддерживается на уровне 90% от исходного ($p < 0,01$), но его значение (280 мл/мин) остается в границах нормы [15]. Обращает на себя внимание снижение эффективности легочной вентиляции на 10% от исходного уровня ($p < 0,01$), причем это происходит не за счет увеличения вентиляции, а за счет падения ПО₂. В последующие 10 минут КИО₂ восстанавливается практически до значений при нормоксии. ДК увеличивается на 15% вследствие снижения ПО₂, но достоверные отличия существуют лишь в первые 5 минут обследования. Существенных изменений в количестве ВСО₂, характеризующих интенсивность энергетического обмена в тканях, не происходит, ЧСС также не меняется. Таким образом, действие легкой гипоксии непрерывно на протяжении 15 минут не вызывает изменений вентиляции легких и газообмена в организме здоровых людей, имеющих те или иные отклонения функциональных показателей СВД, но не тренированных и не адаптированных к гипоксии. Поскольку в этих условиях SpO₂ соответствует нижней границе нормы, что означает отсутствие гипоксемии, трудно ожидать значимой реакции организма на данное гипоксическое воздействие.

Дальнейшее снижение содержания кислорода до 15 об.% во вдыхаемом воздухе приводит к падению SpO₂ до 93%, однако значения ПО₂ достоверно не отличаются от уровня нормоксии. При этом эффективность вентиляции существенно падает по сравнению с уровнем при нормоксии ($p < 0,01$) в течение всего времени обследования. ДК закономерно возрастает ($p < 0,01$), но достоверные отличия существуют лишь в первые 5 минут обследования, в последующие временные периоды он не выходит за пределы нормативных значений. Скорость выделения СО₂ меняется незначительно и фактически соответствует уровню при нормоксии. Наибольшее изменение ЧСС наблюдается с 6 по 10 минуты, но отличие не достоверно. Таким образом, при умеренной гипоксии происходит дальнейшее падение SpO₂, некоторое увеличение ПО₂ и интенсивности энергетического обмена. Однако эти изменения также лежат в пределах нормативных значений основных функциональных показателей СВД.

Пороговым оказалось действие гипоксической смеси 13 об.% O₂. Здесь динамика среднестатистических значений указывает на появление вентиляцион-

ной реакции уже в первые 5 минут, МОД увеличивается на 38% относительно исходного уровня при нормоксии. Далее повышенная вентиляция сохраняется на протяжении всего исследования. PO_2 возрастает на 18-25%. Увеличивается ЧСС. Соответственно повышению PO_2 происходит увеличение выделения CO_2 на 20-33% от уровня нормоксии, причем интенсивность энергетического обмена увеличивается уже с первых минут воздействия гипоксией, уменьшаясь к 10 минуте. Эффективность вентиляции при этом не только не увеличена, но и несколько снижена относительно исходного уровня. ДК возрастает только в первые 5

минут дыхания гипоксической газовой смесью 13 об.% O_2 , но различие недостоверно. Несмотря на активизацию систем внешнего дыхания и кровообращения, данная гипоксическая нагрузка вызывает дальнейшее снижение уровня SpO_2 до 86%, что ниже границы нормы для здорового человека [20]. По классификации А.З.Колчинской [9] такие значения SpO_2 характерны для латентной (скрытой) гипоксии. Гипоксемия включает регуляторные механизмы, направленные на компенсацию возникшего отклонения от гомеостаза (так называемая «компенсаторная гипоксия» по А.З.Колчинской [10]).

Таблица 2

Динамика средних показателей легочного газообмена при гипоксии 17, 15 и 13 об.% O_2 в процентном отношении к исходному при нормоксии (M±SD)

Показатели	Гипоксия, об.% O_2	Продолжительность гипоксического воздействия		
		1-5 минуты	6-10 минуты	11-15 минуты
МОД	17	102±9	96±8	96±4*
	15	109±14	106±12	106±15
	13	138±38	127±30	-
PO_2	17	90±8*	91±8*	91±8
	15	95±12	97±11	95±15
	13	118±29	125±38	-
КИО ₂	17	89±6*	94±12	95±10
	15	88±11*	92±12*	91±19
	13	89±18	97±6	-
ВСО ₂	17	102±13	98±9	97±6
	15	106±9	101±9	97±13
	13	133±29	120±33	-
ДК	17	115±11*	109±14	109±8
	15	114±13*	106±13	105±15
	13	113±19	96±4	-
ЧСС	17	99±3	100±5	101±4
	15	103±9	105±12	106±9
	13	114±13	124±8	-
SpO_2 , %	17	97±2	97±1	97±1
	15	93±2	93±2	92±3
	13	89±6	86±2	-

Примечание: * – отличие от нормоксии достоверно (p<0,05).

Исследование на групповом уровне показало, что 1) реакция внешнего дыхания на гипоксию различается по двум критериям: по наличию этой реакции и по ее выраженности. Прежде всего это проявляется в насыщении крови кислородом. Снижение сатурации крови на 3-8% отмечается при вдыхании воздуха с содержанием 17 и 15 об.% O_2 , поддерживается на этом уровне весь период гипоксического воздействия и находится в пределах нормативных значений. Более глубокая ги-

поксия (13 об.% O_2) вызывает дальнейшее снижение SpO_2 ниже нормативных значений с компенсаторным повышением ЧСС. 2) Легкая и умеренная гипоксия не вызывает изменений вентиляции легких, интенсивности энергетического обмена и ЧСС. В то же время снижается уровень PO_2 , уменьшается эффективность легочной вентиляции и возрастает ДК, однако эти изменения лежат в пределах нормативных значений. У здоровых людей таких различий в показателях СВД не

наблюдалось [6]. 3) Наиболее выраженные изменения проявляются при более глубокой гипоксии. Гипоксическая нагрузка 13 об.% O₂ приводит к повышению вентиляции (МОД), газообмена (ПО₂, ВСО₂) и дыхательного коэффициента (ДК).

Поскольку проявления реакций внешнего дыхания на гипоксию у отдельных лиц при групповом анализе приводят к тому, что средние величины могут не отражать реальной картины, мы провели анализ каждого обследуемого при различных уровнях гипоксического воздействия. Реакция на гипоксию в каждом случае оценивалась по изменению параметров газообмена в процентах к исходному при нормоксии. В качестве границы проявления индивидуальных реакций использовали уровень воспроизводимости параметров легочного газообмена. Величина воспроизводимости всех параметров не превышала ±5%. Изменение параметров легочного газообмена было достоверным выше границы в 10%. Увеличение или уменьшение параметра на 5% и менее рассматривали как отсутствие изменений. Значения от 5 до 10% принимали как тенденцию и учитывали только при наличии других достоверных изменений. Значимым с точки зрения определения индивидуальной реакции считали отклонение ключевых параметров на 10% и более.

Для индивидуального анализа были определены следующие типы реакций на гипоксию:

1. увеличение вентиляции легких (МОД) в сочетании с неизменным или увеличенным ПО₂ – вентиляционная реакция [9, 18];
2. увеличение эффективности легочной вентиляции (КИО₂) – реакция мобилизации [16];
3. снижение интенсивности энергетического обмена (ПО₂) в сочетании со стабильным или уменьшенным ВСО₂ – гипометаболическая реакция [19];
4. повышение скорости выделения СО₂ в сочетании с увеличением ДК – анаэробная реакция [6];
5. отсутствие любой реакции – изменение любого из измеряемых параметров легочного газообмена не превышало 10% от исходного в условиях нормоксии.

Наиболее часто встречаемой реакцией внешнего дыхания при легкой и умеренной гипоксии была реакция гипоксического гипометаболизма (табл. 3), то есть «адаптивное снижение энергетического запроса организма» [6]. Эта реакция наблюдалась в два раза чаще, чем у здоровых. Важным обстоятельством было то, что при легкой гипоксии эта реакция в течение 15 минут принципиально не меняется. Изменения наблюдаются с течением времени при средней гипоксии и всегда обусловлены снижением насыщения крови кислородом.

Таблица 3

Встречаемость реакций (в %) при дыхании гипоксическими воздушными смесями

Гипоксическая воздушная смесь		17 об.%			15 об.%			13 об.%		
		1-5	6-10	11-15	1-5	6-10	11-15	1-5	6-10	11-15
Время гипоксии, мин		1-5	6-10	11-15	1-5	6-10	11-15	1-5	6-10	11-15
Число испытуемых		n=13	n=13	n=11	n=13	n=11	n=8	n=8	n=7	n=6
Тип реакции	вентиляционная	15	0	0	31	15	18	100	86	50
	анаэробная	15	8	0	31	8	9	50	0	0
	гипоксический гипометаболизм	62	69	69	38	62	54	0	0	25
	мобилизационная	0	8	18	8	8	27	12	29	50
	отсутствие любой реакции	23	8	15	15	15	9	0	14	0

При выраженной гипоксии реакция гипометаболизма заменяется на вентиляционную, которая в первые 5 минут исследования проявляется у 100% испытуемых. Такая энергозатратная реакция, вместе с тем, единственная реакция, эффективно поддерживающая насыщение крови кислородом. Следует отметить, что часть лиц отказалась пройти этот тест вследствие дыхательного дискомфорта. Анаэробная реакция имеет тенденцию к увеличению частоты встречаемости в первые минуты дыхания при всех уровнях гипоксии. Это вполне самостоятельная реакция, встречаемость которой увеличивалась по мере повышения гипоксического воздействия. Очевидно, пусковым звеном для этой реакции является снижение напряжения O₂ в артериальной крови. Наличие подобной реакции у здоровых впервые было сформулировано P.W.Hochachka et al. [21], однако механизмы ее развития по-прежнему остаются неясными. Реакция мобилизации полностью отсутствует среди обследуемых лиц в первые 5 минут дыхания гипоксической воздушной смесью 17 об.% O₂.

Встречаемость данной реакции возрастает по мере увеличения продолжительности и интенсивности гипоксической нагрузки. В основе механизма этой реакции лежит увеличение площади эффективного газообмена под воздействием повышения давления в легочной артерии за счет раскрытия резервных легочных капилляров и вовлечения их в газообмен.

Заключение

Резюмируя полученные данные следует отметить, что у здоровых людей ответом на гипоксию чаще является реакция мобилизации и увеличение легочной вентиляции, у лиц с функциональными отклонениями в системе внешнего дыхания на первое место выходит реакция гипоксического гипометаболизма. Это продиктовано необходимостью более экономного расходования и так небольших резервов аппарата внешнего дыхания. Увеличение эффективности легочной вентиляции – приемлемый ответ на гипоксию, так как он менее энергозатратный, чем повышение вентиляции.

Точно так же и снижение энергетического запроса организма (гипометаболизм) помогает избежать негативных последствий гипоксии. При увеличении степени гипоксии картина качественно изменяется: испытываемые не ограничиваются лишь реакцией гипометаболизма и начинают использовать реакцию вентиляции, и в меньшей степени – реакцию мобилизации.

Работа выполнена при поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям), договор №12193р/23121 по проекту №23121.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурых Э.А. Компенсаторные и адаптивные перестройки в системе дыхания у человека при остром гипоксическом воздействии // Физиология человека. 2009. Т.35, №3. С.82–93.
2. Значение функциональных дыхательных проб в дифференциальной диагностике дыхательной и сердечной недостаточности / О.В.Гришин [и др.] // Тер. арх. 1999. №4. С.13–17.
3. Гришин О.В., Устюжанинова Н.В. Дыхание на Севере. Функция. Структура. Резервы. Патология. Новосибирск: Арт-Авеню, 2006. 253 с.
4. Опыт-конструкторская разработка «Оксиген-дельта» для функциональной диагностики газообменной функции легких / О.В.Гришин [и др.] // Мед. техника. 2007. №4. С.51–53.
5. Гришин О.В. Адаптивный гипометаболизм у человека // Вестник РАМН. 2011. №11. С.33–44.
6. Увеличение скорости выделения CO₂ в покое при кратковременной гипоксии у здоровых людей / О.В.Гришин [и др.] // Физиология человека. 2011. Т.37, №5. С.77–83.
7. Келер Д. Клиническое значение и оценка содержания кислорода в органах дыхания // Пульмонология. 2008. №3. С.102–106.
8. Клемент Р.Ф. Методы исследования системы внешнего дыхания // Болезни органов дыхания / под ред. Н.Р.Палева. М.: Медицина, 2000. С.71–84.
9. Колчинская А.З. Дыхание при гипоксии // Руководство по физиологии. Физиология дыхания. СПб.: Наука, 1994. С.589–623.
10. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина, 2003. 408 с.
11. Кривошеков С.Г., Диверт Г.М., Диверт В.Э. Реакция тренированных к задержке дыхания лиц на прерывистую нормобарическую гипоксию // Физиология человека. 2007. Т.33, №3. С.75–80.
12. Сороко С.И., Бурых Э.А.. Различия в стратегиях и возможностях адаптации человека к гипоксическому воздействию // Физиология человека. 2007. Т.33, №3. С.63–74.
13. Шишкин Г.С., Гришин О.В., Куличевский Д.В. Механизмы гипервентиляции у жителей Севера // Вестник РАМН. 1994. №2. С.34–36.
14. Шишкин Г.С., Гришин О.В., Преображенская В.К. Изменение функциональной остаточной емкости

и остаточного объема легких при кратковременной гипоксической гипоксии // Бюл. СО РАМН. 1997. №2. С.12–15.

15. Шишкин Г.С., Уманцева Н.Д., Устюжанинова Н.В. Нормативы показателей внешнего дыхания для мужчин, проживающих в Западной Сибири // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2005. Вып.21. С.7–11.

16. Шишкин Г.С., Устюжанинова Н.В., Уманцева Н.Д. Стандартизированная оценка функции внешнего дыхания // Физиология человека. 2007. Т.33, №1. С.141–144.

17. Шишкин Г.С., Устюжанинова Н.В. Функциональные состояния внешнего дыхания здорового человека. Новосибирск: СО РАН. 2012. 327 с.

18. Gautier H. Hypoxia, hyperoxia and breathing // J. Biosci. 2006. Vol.31. №2. P.185–190.

19. Gulyaeva V., Shishkin G.S., Grishin O. Seasonal variations in respiratory system in healthy inhabitants of West Siberia // Int. J. Circumpolar Health. 2001. Vol.60, №2. P.334–338.

20. Hanning C.D., Alexander-Williams J.M. Pulse oximetry: a practical review // BMJ. 1995. Vol.311, №7001. P.367–370.

21. Hochachka P.W., Somero G.N. Biochemical adaptation: mechanism and process in physiological evolution. New York: Oxford University Press, 2002. 466 p.

22. The Lactate Paradox in Human High-Altitude Physiological Performance / P.W.Hochachka [et al.] // News Physiol. Sci. 2002. Vol.17. P.122–126.

23. Mortola J.P. Implications of hypoxic hypometabolism during mammalian ontogenesis // Respir. Physiol. Neurobiol. 2004. Vol.141, №3. P.345–356.

24. Pulmonary gas exchange and acid-base state at 5,260 m in high-altitude Bolivians and acclimatized lowlanders / P.D.Wagner [et al.] // J. Appl. Physiol. 2002. Vol.92. №4. P.1393–1400.

REFERENCES

1. Burykh E.A. *Fiziologiya cheloveka – Human Physiology* 2009; 35(3):82–93.
2. Grishin O.V., Shrayntr M.K., Beylina N.V., Shurgaya A.M. *Terapevticheskiy arkhiv* 1999; 4:13–17.
3. Grishin O.V., Ustuzaninova N.V. *Dykhaniye na Severe. Funktsiya. Struktura. Rezervy. Patologiya*. [Breathing in the North. Function. Structure. Reserves. Pathology]. Novosibirsk: Art-Avenue, 2006. 253 p.
4. Grishin O.V., Makukha V.K., Grishin V.G., Basalaeva S.V., Ustuzaninova N.V., Umantseva N.D., Mitrofanov I.M. *Meditinskaya tekhnika* 2007; 4:51–53.
5. Grishin O.V. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk* 2011; 11:33–44.
6. Grishin O.V., Basalaeva S.V., Umantseva N.D., Ustuzaninova N.V., Grishin V.G., Mitrofanov I.M. *Fiziologiya cheloveka – Human Physiology* 2011; 37(5):77–83.
7. Keler D. *Pul'monologiya* 2008; 3:102–106.
8. Klement R.F. *Metody issledovanie sistemy vneshnego dykhaniya. V knige: Paleev N.R. (red.). Bolezni organov dykhaniya* [The methods of study of the respiratory system. In: Paleev N.R., editor. Respiratory diseases]. Moscow: Meditsina; 2000. pp.71–84.

9. Kolchinskaya A.Z. *Dykhaniye pri gipoksii. V knige: Rukovodstvo po fiziologii. Fiziologiya dykhaniya* [Breathing of the hypoxia. In: The manual on respiratory physiology]. St. Petersburg: Nauka; 1994. pp.589–623.
10. Kolchinskaya A.Z., Tsyganova T.N., Ostapenko L.A. *Normobaricheskaya interval'naya gipoksicheskaya trenirovka v meditsine i sporte* [Normobaric interval hypoxic training in medicine and sports]. Moscow: Meditsina; 2003.
11. Krivoshchekov S.G., Divert G.M., Divert V.E. *Fiziologiya cheloveka – Human Physiology* 2007; 33(3):75–80.
12. Soroko S.I., Burykh E.A. *Fiziologiya cheloveka – Human Physiology* 2007; 33(3):63–74.
13. Shishkin G.S., Grishin O.V., Kulichevsky D.V. *Vestnik Rossiiskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* 1994; 2: 34–36.
14. Shishkin G.S., Grishin O.V., Preobrazhenskaya V.K. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN* 1997; 2:12–15.
15. Shishkin G.S., Umantseva N.D., Ustuzaninova N.V. *Bulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* 2005; 21:7–11.
16. Shishkin G.S., Ustuzaninova N.V., Umantseva N.D. *Fiziologiya cheloveka – Human Physiology* 2007; 33(1):141–144.
17. Shishkin G.S., Ustuzaninova N.V. *Funktsional'nye sostoyaniya vneshnego dykhaniya zdorovogo cheloveka* [Functional conditions of the lung respiration in a healthy man]. Novosibirsk: SO RAN; 2012.
18. Gautier H. Hypoxia, hyperoxia and breathing. *J. Biosci.* 2006; 31(2):185–190.
19. Gulyaeva V., Shishkin G.S., Grishin O. Seasonal variations in respiratory system in healthy inhabitants of West Siberia. *Int. J. Circumpolar Health* 2001; 60(2):334–338.
20. Hanning C.D., Alexander-Williams J.M. Pulse oximetry: a practical review // *Brit. Med. J.* 1995; 311(7001):367–370.
21. Hochachka P.W., Somero G.N. *Biochemical adaptation: mechanism and process in physiological evolution.* New York: Oxford University Press; 2002.
22. Hochachka P.W., Beatty C.L., Burrelle Y., Trump M.E., McKenzie D.C., Matheson G.O. The Lactate Paradox in Human High-Altitude Physiological Performance. *News Physiol. Sci.* 2002; 17:122–126.
23. Mortola J.P. Implications of hypoxic hypometabolism during mammalian ontogenesis. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004; 141(3):345–356.
24. Wagner P.D., Araoz M., Boushel R., Calbet J.A., Jessen B., Rådegran G., Spielvogel H., Søndergaard H., Wagner H., Saltin B. Pulmonary gas exchange and acid-base state at 5,260 m in high-altitude Bolivians and acclimatized lowlanders. *J. Appl. Physiol.* 2002; 92(4):1393–1400.

Поступила 30.12.2013

Контактная информация

Олег Витальевич Гришин,

доктор медицинских наук, руководитель лаборатории физиологии дыхания,
НИИ физиологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАМН,
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4.

E-mail: ovgrishin@physiol.ru

Correspondence should be addressed to

Oleg V. Grishin,

MD, PhD, Head of Laboratory of Physiology of Respiration,
Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine of Siberian Branch RAMS,
4 Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation .

E-mail: ovgrishin@physiol.ru