

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной
медицины»

на правах рукописи

УРЮМЦЕВ ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ

**Функциональная организация системы внешнего дыхания при
слабом дополнительном респираторном сопротивлении**

03.03.01 - физиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: д. м. н. О.В. Гришин

Новосибирск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Обзор литературы	11
1.1. Рефлекторная и нейрогуморальная регуляция дыхания	11
1.1.1. Механизмы регуляции дыхания при повышенном сопротивлении дыханию.....	14
1.2. Сердечнососудистая система и микроциркуляция.....	25
1.2.1. Центральная гемодинамика при повышении сопротивления дыхания, гипоксии и гипероксии.....	25
1.2.2. Микроциркуляция в легких при повышении сопротивления дыхания, гипоксии и гипероксии.....	28
1.3. Применение повышенного сопротивления дыханию, гипоксии и гипероксии в медицине и спорте.....	31
1.3.1. Применение повышенного сопротивления дыханию	31
1.3.2. Применение гипоксии и гипероксии.....	33
1.4. Стратегии адаптивного изменения интенсивности энергетического обмена.....	37
1.5. Заключение	45
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	47
2.1. Обследованные контингенты.....	47
2.2. Методы исследования внешнего дыхания и газообмена легких	48
2.2.1. Спирометрия и измерение диффузионной способности легких	48
2.2.2. Исследование легочного газообмена и энерготрат	48
2.3. Антропометрия и состав тела	52
2.4. Контроль сердечнососудистой системы.....	52
2.5. Методы статистической обработки.....	53
2.6. Безопасность проведенных исследований.....	53
ГЛАВА 3. Функция внешнего дыхания обследованных в исходном состоянии в условиях нормоксии	54
3.2. Результаты спирометрии и диффузионной способности легких.....	55
3.4. Показатели паттерна дыхания, вентиляции и энерготрат	65
ГЛАВА 4. Функциональные реакции системы транспорта кислорода на дыхательные пробы	67

4.1. Группа здоровых испытуемых.....	68
4.2. Группа больных с ХЗЛ	72
4.3. Группа горных туристов.....	77
4.4. Состояние легочного газообмена в период восстановления после дополнительного сопротивления дыханию.....	81
4.5. Сравнительный анализ функциональных показателей паттерна дыхания, вентиляции и энерготрат в ответ на дополнительное сопротивление дыханию.....	84
ГЛАВА 5. Сравнительный (групповой) анализ реакций системы транспорта кислорода	87
5.1. Сравнение реакций на дополнительное сопротивление дыханию при нормоксии	88
5.2. Сравнение реакций на гипоксию в условиях дополнительного сопротивления дыханию	90
5.3. Сравнение реакций на гипероксию в условиях дополнительного сопротивления дыханию	93
5.4. Корреляционный анализ динамики показателей системы транспорта кислорода	95
ГЛАВА 6. Обсуждение результатов исследования	98
Выводы	109
Список литературы	111

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСО ₂	- скорость выделения углекислого газа
ДК	- дыхательный коэффициент
ДН	- дыхательная недостаточность
ДО	- дыхательный объем
ДС	- дополнительное сопротивление
ДЦ	- дыхательный центр
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
КИО ₂	- коэффициент использования кислорода
МАВ	- минутная альвеолярная вентиляция
МВМП	- минутная вентиляция функционального мертвого пространства
МОД	- минутный объем дыхания
МОК	- минутный объем кровотока
МОС _(25, 50, 75)	- максимальная объемная скорость при выдохе 25, 50 или 75 % ЖЕЛ соответственно
ОО	- основной обмен
ОФВ ₁	- объем форсированного выдоха за первую секунду
ПО ₂	- скорость потребления кислорода
ПОСвыд	- пиковая объемная скорость выдоха
РОВыд	- резервный объем выдоха
СВД	- система внешнего дыхания
Твыд.	- длительность экспираторной фазы дыхательного цикла
Твд.	- длительность инспираторной фазы дыхательного цикла
Тобщ.	- общее время дыхательного цикла
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ЦНС	- центральная нервная система
ЦРД	- центральный регулятор дыхания
ЧД	- частота дыхания
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭТ	- энерготраты ккал в минуту при непрямой калориметрии
СО ₂	- двуокись углерода

O_2	- кислород
$P_{et}CO_2$	- напряжение CO_2 в конечной порции выдыхаемого газа
$P_{et}O_2$	- напряжение O_2 в конечной порции выдыхаемого газа
SpO_2	- насыщение гемоглобина кислородом при пульсоксиметрии

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Адаптивное снижение интенсивности энергетического обмена у человека, который проявляется снижением скорости поглощения O_2 и выделения CO_2 , в экстремальных условиях холода и гипоксии впервые был теоретически обоснован Р. Ночачка (1999). На животных было показано, что проявление феномена зависит от интенсивности обмена на единицу массы тела, которая значительно выше у новорожденных (Mortola, 2004), от температуры тела, а также от энергетических затрат, идущих на поддержание мышечного тонуса, функциональную активность клеток, развитие тканей и рост органов (Ночачка, 2001; Mortola, 2004; Arnold, 2004). Проявление снижения интенсивности энергетического обмена и изменения легочных объемов у здоровых людей было исследовано при адаптации в условиях Севера, у больных – при хронических заболеваниях органов дыхания и кровообращения (Шишкин, 1992, 2004; Гришин, 2001, 2004), хотя патофизиологические механизмы формирования снижения энергетических процессов до сих пор остаются не ясными. В ряде исследований обнаружены реакции снижения скорости процессов газообмена в легких при гипоксии (Gautier, 2006; Бурых, 2009; Гришин, 2010, 2014) однако остаются не известными механизмы регуляции этими реакциями и можно ли их относить к адаптивному типу. Несомненно, лишь то, что одним из звеньев реализации этих механизмов является центральный регулятор дыхания (ЦРД), отвечающий за обеспечение газообмена между альвеолярным воздухом и артериальной кровью. Если предположить, что проприоцептивная стимуляция ЦРД в ответ на возросшее

сопротивление дыхательных путей, через механизм регуляции по возмущению (Сафонов, Тарасова, 2006) вызывает реакции направленные на предупреждение и уменьшение отклонений в газовом составе крови и действует также как гипоксия и холод, то есть снижает скорость поглощения кислорода и выделения CO_2 , тогда увеличение сопротивления дыханию (резистивное воздействие) может являться пусковым механизмом «изменения интенсивности энергетического обмена» (расчитанным с помощью непрямой калориметрии). При этом важно знать как будут реагировать на резистивное воздействие, как здоровые люди, так и больные с нарушениями вентиляционной функции легких. В случае, если изменение действительно имеет общефизиологический характер, то оно будет проявляться и у больных, имеющих признаки обструктивного синдрома, одышки и дыхательной недостаточности.

Распространенность хронических заболеваний с обструктивным синдромом (ХОБЛ) составляет 10 % (Чучалин, 2014). По официальным данным Министерства здравоохранения, в стране насчитывается около 1 миллиона больных, в то время как по данным эпидемиологических исследований, их число в нашей стране может превышать 11 миллионов человек. Это связано, прежде всего, с тем, что респираторные симптомы (одышка, кашель, мокрота) часто недооцениваются пациентом, который рассматривает их как последствия возраста или курения. По заключению экспертов American Thoracic Society (ATS, 2013) одышка, имеет более сложную и до конца непонятную природу, при этом отмечается, что фактически любое нарушение механизмов, обеспечивающих массоперенос кислорода, может восприниматься человеком как чувство одышки (Parshall et al., 2012). Особо отмечается фактор субъективности этого ощущения, основанного на предшествующем опыте человека (Mahler et al., 2007). Одышка (один из симптомов ХОБЛ) определяется как «субъективное ощущение дыхательного дискомфорта» (ATS 2013), однако субъективное восприятие больных ХОБЛ плохо отражает степень обструкции и повышение сопротивления дыхательных путей (Voer, 2012). Вместе с этим приходится признать, что до сих

пор нет метода общепринятой объективной диагностики ХОБЛ на её начальных стадиях развития. Это становится причиной поздней диагностики ХОБЛ и формирования дыхательной недостаточности (Carlone, 2014).

По нашему мнению решение проблемы ранней диагностики ХОБЛ, в основе которой лежит постепенное и необратимое нарушение бронхиальной проходимости, надо искать на уровне регуляторных механизмов, связанных с сопротивлением дыханию и независимых от субъективного восприятия одышки. Известно, что морфофункциональная организация центрального регулятора дыхания позволяет человеку различать самые незначительные изменения вентиляционной функции легких. Однако далеко не все компенсаторные реакции отражаются в наших ощущениях. Наша гипотеза заключается в том, что реакция на слабое дополнительное сопротивление у больных с нарушением бронхиальной проходимости в анамнезе будет отличаться от реакции у здоровых. Анализ литературы показал, что именно эта область фактически остается не исследованной. В частности, не изученным остается влияние минимального дополнительного сопротивления, уровень которого находится ниже порога осознаваемой чувствительности.

Цель исследования: Изучить влияние слабого дополнительного респираторного сопротивления на систему внешнего дыхания у людей с различным её функциональным состоянием.

Задачи исследования:

1. Выявить и сравнить изменения показателей функции и аппарата внешнего дыхания у здоровых, физически нетренированных людей, физически тренированных (горных туристов) и больных с хронической патологией легких при слабом дополнительном респираторном сопротивлении;
2. Установить влияние гипоксии и гипероксии на изменения газообмена, вызванные дополнительным сопротивлением дыханию;

3. Определить характер изменений скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа в период восстановления после дополнительного сопротивления дыханию;
4. Оценить зависимость изменения энерготрат от функционального состояния системы внешнего дыхания.

Положения, выносимые на защиту:

1. Воздействие слабого респираторного сопротивления на систему внешнего дыхания вызывает её функциональную перестройку;
2. При воздействии слабого дополнительного сопротивления дыханию наблюдается снижение газообмена в легких и энерготрат организма;
3. Реакция снижения газообмена при действии дополнительного респираторного сопротивления у больных с хронической патологией легких, в отличие от здоровых, сопряжена со снижением диффузионной способности легких.

Научная новизна исследования:

1. Впервые установлено, что в ответ на слабое дополнительное респираторное сопротивление у человека меняется паттерн дыхания. Направленность и выраженность реакции зависит от исходного функционального состояния системы внешнего дыхания;
2. Впервые обнаружено снижение альвеолярной вентиляции у здоровых нетренированных людей и больных хроническими заболеваниями легких при воздействии слабого респираторного сопротивления. Установлена связь изменения газообмена с функциональным состоянием аппарата внешнего дыхания, так у больных с хроническими заболеваниями легких снижение скорости $\dot{V}O_2$ и $\dot{V}CO_2$ более выражено, чем у здоровых;
3. На основе результатов сочетанного воздействия слабого сопротивления с гипоксией и гипероксией впервые обоснован функциональный смысл

реакций снижения альвеолярной вентиляции и скорости потребления кислорода, который заключается в снижении энергопотребления организма.

Научно-практическая значимость работы

Результаты проведенных исследований раскрывают механизмы регуляции паттерна дыхания, функции газообмена и энергетических процессов в организме человека на уровне системы внешнего дыхания при слабом дополнительном респираторном сопротивлении. В работе впервые применен подход для исследования совместного воздействия дополнительного сопротивления дыханию и воздушной смеси с различным процентным уровнем кислорода. Выявленные различия у больных и здоровых могут быть использованы для ранней диагностики хронических заболеваний легких сопровождающихся обструктивным синдромом. Результаты настоящего исследования применяются в исследовательской и диагностической практике работы лаборатории физиологии дыхания НИИФФМ.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на 6 отечественных и зарубежных конференциях:

1. VII Сибирский съезд физиологов.– Красноярск, 2012;
2. XXII Съезд физиологического общества имени И.П. Павлова, – Москва - Волгоград: ВОЛГГМУ, 2013;
3. 1-й Национальный Конгресс по регенеративной медицине. – Москва, 2013;
4. Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных функций в норме и при патологии: Научно-практическая конференция, посвященная памяти профессора Е.Ф.Ларина. – Томск: СибГМУ, 2013;
5. ERS International congress. Munich. Germany, 2014;
6. Современные проблемы системной регуляции физиологических функций. Материалы международной междисциплинарной конференции. – Москва: Перо, 2015.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых отечественных (3) и иностранных журналах (2), 6 тезисов в сборниках материалов конференций.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 138 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов и списка цитированной литературы, который включает 266 источников из них 128 отечественных и 138 – зарубежных. Иллюстративный материал представлен 32 таблицами и 13 рисунками.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Рефлекторная и нейрогуморальная регуляция дыхания

Рассматривая работу системы внешнего дыхания, физиологи выделяют два аспекта её нервной регуляции: характерный для любой висцеральной системы организма автономный (автоматический) путь и поведенческий. Согласно современным представлениям система внешнего дыхания (СВД) – это вегето-соматическая система с четко очерченными афферентными, центральными и эфферентными звеньями. Дыхание осуществляется автоматически во время бодрствования, сна, в бессознательном состоянии. Автоматическая система регулирования поддерживает оптимальное для текущего момента напряжение газов в крови и тканях в соответствии с интенсивностью метаболизма и участвует в обеспечении постоянства внутренней среды организма. Вместе с тем, она является открытой, адаптивной, самообучающейся системой, построенной по иерархическому принципу (Сафонов, Лебедева, 2003; Сафонов, Тарасова, 2006).

Автоматическая система регуляции дыхания осуществляется дыхательным центром (ДЦ) без непосредственного и детального управления со стороны вышестоящих по иерархии подсистем (Сафонов, Лебедева, 2003).

В основе системы управления дыханием лежит принцип управления с самоадаптацией. Он предполагает взаимодействие всех контуров управления в ответ на возмущающие факторы в соответствии с заданной установкой, таким образом, чтобы обеспечить соответствие вентиляционного и метаболического газообмена при минимальном расходе энергии на дыхание.

При таком подходе дыхательную систему рассматривают как систему автоматического регулирования по отклонению. Управление дыханием осуществляется по принципу обратной связи: отклонения регулируемых параметров (P_{aCO_2} и P_{aO_2}) от требуемых значений воздействуют через рецепторы на дыхательный центр (ДЦ) так, что происходят изменения минутного объема

дыхания (МОД), приводящие к компенсаторному уменьшению возникших отклонений.

Принцип регулирования по отклонению недостаточен для адекватного понимания регуляции дыхания, ибо он не объясняет увеличение МОД при физической работе, повышенном сопротивлении дыханию и в др. ситуациях. Анализ экспериментального материала (Сафонов, Тарасова, 2006) привел к представлению о том, что в системе управления дыханием используется и регулирование по возмущению. Увеличение МОД при мышечной работе возникает под влиянием импульсации, приходящей от работающих мышц и сигналов, поступающих из высших отделов ЦНС. Эта информация о предстоящих отклонениях в газовом составе артериальной крови вызывает ответ ДЦ, который обеспечивает упреждающее увеличение вентиляции легких, благодаря чему предупреждаются последующие гуморальные сдвиги. Очевидно, информация от рецепторов двигательного аппарата используется прогнозирующими механизмами, задающими такой режим работы дыхательного регулятора, который предупреждает появление отклонений регулируемых переменных от требуемых значений. Регуляция дыхания, как по отклонению, так и по возмущению направлена на достижения одного и того же результата – постоянства P_aCO_2 , P_aO_2 и $PН$ в артериальной крови (Канаев, Шик, 1980).

Афферентные пути в дыхательной системе

К дыхательному центру, в конечном счете, стекается вся информация о газовых запросах, состоянии организма и дыхательного аппарата. Чувствительные нейроны ДЦ расположены главным образом в ядре солитарного тракта. Здесь находятся нейроны, получающие информацию от периферических хеморецепторов (хеморецепторный контур) и от рецепторов растяжения легких и мышц (механорецепторный контур). Ядро солитарного тракта является сенсорной станцией для висцеральных афферентов, прежде всего блуждающего и языкоглоточного нервов, но в данный отдел ДЦ поступают и соматические афферентные сигналы (Сафонов, Тарасова, 2006).

Эфферентные пути дыхательной системы

Дыхательный акт, осуществляемый дыхательными мышцами, координируется нейронами дыхательного центра через спинномозговую эфферентную систему, включающую в себя проводниковую часть и ядра нервов дыхательных мышц. Выявлены отдельные нисходящие пути произвольного и непроизвольного управления дыхательными движениями.

Имеются два основных контура регулирования системы внешнего дыхания, которые замыкаются через общий регулятор – дыхательный центр. Эфферентные команды из ДЦ продолговатого мозга поступают к мотонейронам спинного мозга и передаются по нервным путям к дыхательным мышцам. В результате приводится в действие вентиляторный аппарат. Степень растяжения легких и сокращения мышц контролируется механорецепторами. Их импульсация достигает ДЦ и выше, сигнализируя о состоянии вентиляторного аппарата, и замыкает таким путем контур механорецепторного управления. В этом контуре объектом регулирования является вентиляторный аппарат исполнительное звено в хеморецепторном контуре ответственном за поддержание в крови требуемых напряжений O_2 и CO_2 (Сафонов, Тарасова, 2006).

Дыхательный центр

В настоящее время принято считать, что ритмообразующей структурой является некоторая минимально организованная совокупность гетерогенных дыхательных нейронов с определенной конфигурацией связей, в суммарной совокупности образующей дыхательный центр (Сафонов, Лебедева, 2003). В автоматической системе регуляции дыхания, согласно современной концепции, выделяют два основных контура управления – хемо- и механо-рецепторный, объединяемых дыхательным центром. В самом ДЦ выделяют три функциональных блока: автогенератор дыхательного ритма, хемо- и механо-регуляторы. Автогенератор формирует ритмический колебательный процесс и осуществляет возвратно-поступательные движения вентиляторного аппарата. Генератор ритма дыхания расположен в ретикулярной формации продолговатого

мозга и его субстратом служит нейронная сеть, объединенная синаптическими связями. В автономном режиме он способен генерировать ритмический колебательный процесс при непрерывности поступления внешних воздействий на его входы.

Однако, ритмогенез не является главной задачей дыхательного центра. Его основная задача – обеспечение требуемого уровня объемной скорости вентиляции, необходимого для компенсации разницы между командами установки на напряжение CO_2 и сигналами, приходящими от хеморецепторов.

1.1.1. Механизмы регуляции дыхания при повышенном сопротивлении дыханию

В физиологии дыхания рассматриваются два вида сопротивления дыханию, это резистивное (аэродинамическое), создаваемое трением частиц газа, проходящего через дыхательные пути, зависящее от скорости газового потока, и эластическое, обусловленное растяжением тканей легких и грудной стенки, связанное с величиной дыхательного объема. Добавочное аэродинамическое сопротивление дыханию вызывает прежде всего замедление газовых потоков в воздухоносных путях, а эластическое - ограничение дыхательного объема (Sani, Younes, 1988). В конечном счете, любая из этих нагрузок ведет к утомлению дыхательных мышц и снижению минутного объема легочной вентиляции.

Если резистивное сопротивление действует только на вдохе или на выдохе, реакции дыхания человека проявляют определенное своеобразие (Бреслав, Глебовский, 1981). Инспираторная нагрузка сопровождается снижением скорости инспираторного и увеличением скорости экспираторного потока, в результате чего доля вдоха в длительности дыхательного цикла возрастает. Экспираторная нагрузка вызывает сдвиги обратного характера. Однако показатель центральной инспираторной активности - окклюзионное давление - повышается в обоих случаях (Neuhaus, Crie et al, 1983). Частично рост инспираторного усилия при резистивных нагрузках объясняется собственными свойствами мышц, реагирующими на их избыточное растяжение, а также рефлексом компенсации нагрузки, возникающим с мышечных веретен (Бреслав, Глебовский, 1981). Вместе

с тем, как показали исследования, проведенные Н.З. Ключевой (1979) на наркотизированных кошках, усиление фазы вдоха под влиянием инспираторного резистивного сопротивления происходит благодаря замедленному растяжению легких, вследствие чего ослабевает, по-видимому, стимуляция легочных рецепторов растяжения. В результате вклад вагальных афферентов в механизм включения вдоха ослабевает, инспираторная фаза затягивается. Во всяком случае, после ваготомии инспираторная резистивная нагрузка уже не сопровождалась какими-либо изменениями временной структуры дыхательного цикла, который определяется, следовательно, механизмами бульбо-понтинного уровня (Бреслав, 1984).

У человека афферентные механизмы вообще могут не играть решающей роли в сдвигах паттерна дыхания при эластических и резистивных нагрузках. У больных с нарушениями проводимости спинного мозга такие нагрузки вызывали самые разнообразные изменения глубины и частоты (за счет вариабельности инспираторной фазы) дыхания (Ахен, 1982). Следовательно, информация от рецепторов грудной клетки и межреберных мышц не является для возникновения этих реакций обязательной, ее может заменять афферентация из рецепторов легких, верхних дыхательных путей, и не исключено, самой диафрагмы (Александрова, Исаев, 1990). Во всяком случае, в реакциях дыхательного аппарата на механическую нагрузку весьма значительное участие супрапонтинных мозговых структур. Об этом свидетельствуют различия, наблюдаемые в паттерне дыхания при действии добавочного сопротивления у наркотизированных и бодрствующих животных (Demesquita, Aserinsky, 1981).

Особенно велика роль кортикальных механизмов в реакциях на рассматриваемый фактор у человека. Если бодрствующий человек при увеличении резистивной нагрузки может сохранять постоянный дыхательный объем (или даже увеличивать его) за счет повышения центральной инспираторной активности и удлинения вдоха, то во время «медленного» сна включение добавочного сопротивления не вызывало этой компенсаторной реакции (Iber et al.,

1982), глубина дыхания падает, что приводит к гиповентиляции и гиперкапнии. Окклюзия носовых ходов, проводимая в фазе парадоксального сна, вызывала у обследуемых резкое тахипноэ (Issa, Sullivan, 1981).

У наркотизированного человека резистивное сопротивление дыханию вызывало не рост, а снижение дыхательного объема (Couture et al., 1977) и, напротив, стягивание грудной клетки не сопровождалось характерным для такой нагрузки уменьшением глубины дыхания (Pulletz S et al., 2010). Реакции на добавочное дыхательное сопротивление отличаются значительной индивидуальной вариабельностью. После снятия такой нагрузки на протяжении нескольких циклов можно наблюдать «перехлест» реакции в виде резкого увеличения глубины дыхания (Бреслав, Глебовский, 1981). Эти факты показывают важность кортикальных механизмов в перестройках паттерна дыхания при увеличенном сопротивлении. При этом, оптимизация параметров дыхания вырабатывается не сразу, а в процессе неоднократных предъявлений нагрузки (Бреслав, 1975).

Включение увеличенного сопротивления сопровождается компенсаторным усилением активности дыхательных мышц - в первую очередь инспираторных, а если действует сопротивление на выдохе, то и экспираторных (Александрова, Исаев и др., 1988; Altóse et al., 1979; Hill et al., 1985; Wugman et al., 1989). Увеличивается вклад реберной, брюшной и вспомогательной мускулатуры, что в свою очередь повышает эффективность работы диафрагмы (Martin, De Troyer, 1982; D'Angelo et al., 1988). Компенсаторная реакция на добавочное сопротивление – увеличение глубины дыхания на фоне уменьшения частоты, независимо от положения тела испытуемых, осуществляется за счет торакального компонента системы дыхания (Миняев и др., 2010-2013). Снижение максимального инспираторного давления при хронических обструктивных болезнях легких вызвано, прежде всего, ослаблением вспомогательной мускулатуры, тогда как слабость диафрагмы может развиваться на более поздних стадиях заболевания (Сегизбаева, Александрова, 2014). Таким образом,

вероятный вклад дыхательных мышц различного уровня может варьировать в зависимости от величины добавочного сопротивления, его направленности и степени сохранности функции внешнего дыхания.

Эти реакции призваны поддержать уровень альвеолярной вентиляции, который должен соответствовать интенсивности метаболизма. Рост усилия, которое в таких условиях вынуждены развивать респираторные мышцы, требует дополнительных затрат энергии. Так, при неэластическом инспираторном сопротивлении дыханию потребление кислорода дыхательными мышцами оказывается в линейной зависимости от величины респираторной нагрузки (Jones et al., 1985). Причем максимальное $\dot{V}O_2$ респираторной мускулатуры у человека составляет около 140 мл/мин, тогда как в покое $\dot{V}O_2$ находится в пределах 19 мл/мин (Бреслав, Исаев, 1994).

При этом рост механической нагрузки требует существенной перестройки паттерна дыхания, направленной на его энергетическую оптимизацию, точнее - на уменьшение суммарной работы, выполняемой дыхательной мускулатурой (либо развиваемого ею усилия). Характер сдвигов паттерна зависит от того, какой компонент дыхательного сопротивления увеличен. При резистивных нагрузках, где необходимо по возможности снижать скорости потоков в воздухоносных путях, оптимальным является медленное, глубокое дыхание. Для преодоления эластического же сопротивления приходится уменьшать растяжение легких, а, следовательно, энергетически выгодно дышать относительно часто, но поверхностно (Бреслав, 1984; Whitelaw et al., 1988)

В основе рассматриваемых приспособительных реакций лежит ряд физиологических механизмов разных уровней. В первую очередь это собственные свойства мышечных волокон — усиление сокращения в ответ на их растяжение, т.е. на увеличение их исходной длины (Глебовский, 1973). Сюда добавляется сегментарный «рефлекс преодоления нагрузки», опосредованный гамма-афферентной (интрафузальной) системой мышц — в данном случае преимущественно межреберных. Кроме того, ограничение скорости вдоха при

добавочном сопротивлении ведет к ослаблению стимуляции рецепторов растяжения легких и уменьшению их тормозного влияния на центральную инспираторную активность, а тем самым способствует удлинению вдоха и увеличению инспираторного усилия (Бреслав, Исаев, и др., 1979; D'Angelo et al., 1988). Поэтому у животных, у которых афферентная система легких выключена с помощью ваготомии, выпадает вызванное резистивной нагрузкой удлинение инспираторной фазы. В результате под действием добавочного сопротивления дыханию наблюдается, с одной стороны, компенсаторное усиление активности респираторной мускулатуры и перепадов внутригрудного давления, но с другой стороны — вентиляторная реакция на адекватные стимулы (мышечную работу, гиперкапнию и гипоксию) оказывается уменьшенной. То есть, полной компенсации дополнительной нагрузки на дыхательную систему обычно не происходит; следствием чего оказывается развитие гиперкапнии (Milic-Emili, Zin, 1986). При этом, усиление гиперкапнической стимуляции дыхания служит в свою очередь одним из факторов, способствующих преодолению добавочного сопротивления.

Перестройка паттерна дыхания под влиянием увеличенного сопротивления всегда носит активный характер. Об этом свидетельствует наблюдаемое в условиях добавочной механической нагрузки увеличение усилия, развиваемого инспираторной мускулатурой животных и человека (Agostoni et al., 1977; Lopata, Pearle, 1980). У человека особую роль в компенсаторных реакциях на респираторные нагрузки играют кортикальные механизмы — „произвольный“ компонент регуляции дыхания. Например, уже первое предъявление резистивного сопротивления дыханию сопровождается мгновенным ростом усилия, развиваемого инспираторными мышцами (вследствие чего возрастают перепады давления в воздухоносных путях), но вначале оно оказывается недостаточным для преодоления возникшего препятствия воздушному потоку, что проявляется преходящим уменьшением дыхательного объема (Бреслав, Исаев, 1994). При повторном включении той же нагрузки инспираторная активность возрастает так

резко, что объем первого „нагруженного“ вдоха может превышать обычный. Во время сна, наркоза эти реакции исчезают, либо значительно ослабевают (Couture et al., 1977; Wiegand et al., 1988).

Дело в том, что увеличение сопротивления дыханию воспринимается как угроза ограничения жизненно важной функции. Считается, что человек сознательно способен заметить рост резистивной нагрузки на 0,5 см вод. ст., а эластической — всего на 0,2 см вод. ст. (Burdon et al., 1983; Zechman, Wiley, 1985). Причем момент обнаружения испытуемым добавочного эластического сопротивления совпадает с концом вдоха, т. е. с максимальным растяжением легких, тогда как резистивное сопротивление распознается обычно в середине вдоха, при максимальной скорости инспираторного потока. Таким образом, в обоих случаях детекция увеличенной нагрузки сопряжена с той фазой дыхательного цикла, на которой респираторным мышцам приходится развивать наибольшее усилие (Бреслав, 1984).

О том же свидетельствуют закономерности восприятия сочетанного действия обоих видов сопротивления дыханию: на фоне постоянной эластической нагрузки повышается порог распознавания резистивного сопротивления, исходная же резистивная нагрузка не меняет порога детекции эластического сопротивления (Burki, 1981).

Минимальная величина резистивной нагрузки, воспринимаемая человеком, не меняется при увеличении легочной вентиляции, вызванной ингаляцией гиперкапнической смеси или работой. Следовательно, здесь воспринимается сопротивление дыханию как таковое, а не потоки или объемы (Killian et al., 1980). При переходе от большого сопротивления дыханию к меньшему последнее вообще перестает ощущаться. На фоне уже действующего сопротивления порог детекции его прироста соответственно повышается (Revelette et al., 1984). Вообще такой порог представляет собой не абсолютную величину изменения сопротивления, а определенную долю от исходного — в соответствии с известными законами Вебера-Фехнера и Стивенса (Revelette, Wiley, 1987; Tack et

al., 1983). С увеличением добавочного сопротивления дыханию от порогового до весьма ощутимого средний латентный период его обнаружения уменьшается с 0,9 до 0,4 с для резистивной и с 1,3 до 0,5 с для эластической нагрузки (Zechman et al., 1985).

Для изучения способности человека количественно оценивать предъявленное ему добавочное сопротивление дыханию широко используют метод так называемого аналогового шкалирования: обследуемые выставляют свою оценку на условной шкале градаций нагрузки (Zhang et al., 1988) либо сжимают с соответствующей силой рукой динамометр (Muza et al., 1984; Zechman et al., 1986) или резиновый баллон, соединенный с контрольным манометром (Бреслав, Рымжанов, 1987). Оказалось, что такая оценка тесно коррелирует не с номинальной величиной добавочного сопротивления дыханию, а с пиковыми перепадами давления в воздухоносных путях или внутригрудного (измеряемого через пищеводный зонд), а также с произведением внешнего сопротивления дыханию на скорости инспираторного потока, т. е. с „внешней“ работой дыхания. Эти данные свидетельствуют о том, что человек воспринимает усилие, развиваемое его дыхательными мышцами, и что источником ощущений, связанных с механической нагрузкой на вентиляторный аппарат (как и других дыхательных ощущений), служат проприоцепторы респираторных мышц (Бреслав, Исаев, 1994).

Прежде всего, это рецепторы межреберных мышц, особенно богатые мышечными веретенами, сигнализирующими о рассогласовании между сильным напряжением и недостаточным (по сравнению с заданными центральными командами) укорочением мышцы (Бреслав, Исаев, 1994). И хотя вентиляция легких в покое обеспечивается сокращениями диафрагмы, именно межреберные мышцы призваны служить для человека „измерителями“ параметров дыхания (Im Hof et al., 1986). Однако нельзя исключить возможного участия также рецепторов аппарата диафрагмы: при включении добавочного резистивного или эластического сопротивления на протяжении вдоха моменту детекции

испытуемым этой нагрузки обычно предшествует рост трансдиафрагмального давления (Zechman, Wiley, 1986). Интересно, что инспираторное давление, развиваемое при окклюзии (перекрытии) линии вдоха, воспринимается человеком как более высокое, если оно создается только брюшным прессом и диафрагмой, по сравнению с таковым, создаваемым за счет сокращений реберной мускулатуры (Stubbing et al., 1983).

Большинство авторов находили, что резистивная нагрузка лучше распознается на вдохе (Muza et al., 1984). Некоторые исследователи считают, что условием обнаружения резистивной нагрузки служит вызванная ею задержка ускорения инспираторного потока по отношению к росту инспираторного давления, развиваемого дыхательными мышцами (Mahutte et al., 1983). Особенно четкую оценку градаций инспираторного сопротивления испытуемые показали в экспериментах, где они с помощью биоуправления поддерживали определенную заданную скорость инспираторного потока (Ward, Stubbing, 1985). Проявлением действия добавочного сопротивления иногда является одышка (Бреслав, 1988; El-Manshawī et al., 1986). В формировании рассматриваемых ощущений может участвовать, и сигнализация других, не мышечных афферентов дыхательной системы.

Поскольку при включении внешнего сопротивления дыханию прежде всего резко возрастают перепады давления в просвете верхних воздухоносных путей (Низовцев, 1978), логично предположение о значительной роли, которую играют расположенные здесь рецепторы, реагирующие как раз на изменения трансмурального давления.

Но такому взгляду противоречат наблюдения, доказывающие почти нормальную способность распознавать добавочную резистивную нагрузку в условиях дыхания через рот (Gleeson et al., 1986). Эта способность не нарушается и у здоровых испытуемых после анестезии слизистой верхних дыхательных путей (Chaudhary, Burki, 1978). Противоречивы данные, касающиеся значения, которое

имеют в плане восприятия сопротивления дыханию механорецепторы легких (Gottfried et al., 1984).

Сведения, связанные с функцией рецепторов респираторных мышц как признанных детекторов сопротивления дыханию, так же противоречивы. Здоровые испытуемые после курарезации утрачивали способность распознавать небольшие степени добавочного дыхательного сопротивления, но зато переоценили большие нагрузки. Авторы этих экспериментов (Campbell et al., 1980) заключили, что человек в таких условиях воспринимает не афферентную информацию, а «уходящие моторные команды». Кстати, о том же свидетельствует сохранение способности оценивать величину инспираторного усилия у больных с травматической перерезкой нижней части шейного отдела спинного мозга (Gottfried et al 1984).

Осознанное восприятие увеличенного сопротивления дыханию, достигая определенной интенсивности, представляет собой форму одышки. Такое ощущение может носить ярко выраженный эмоциональный характер. Оно побуждает человека к включению произвольного управления этой функцией как экстренного способа компенсации добавочной нагрузки на респираторную мускулатуру. В результате, например, при тяжелой резистивной нагрузке в какой-то момент может наступить внезапное облегчение дыхательного дискомфорта – своего рода „второе дыхание" результат не только форсированной работы респираторных мышц, но и оптимизации дыхательного паттерна, например, переключение на более медленное и глубокое дыхание (Бреслав, 1988.). Показано, что в пожилом возрасте в результате ослабления ощущений, возникающих в ответ на резистивную нагрузку, ослабляется и компенсаторная активация респираторных мышц (Altóse et al., 1979).

Длительное действие повышенного сопротивления дыханию может вести к утомлению респираторной мускулатуры, к утрате ею способности генерировать или поддерживать требуемое усилие (Coast et al., 1988). Так, в течение нескольких минут человек в покое может переносить (в зависимости от индивидуальных

особенностей) дыхательное сопротивление, составляющее от 70 до 660 см вод. ст. (Jones et al., 1985), и неограниченно долго — сопротивление до 20 - 40 см вод. ст. (Бреслав, Исаев и др., 1986). Время, в течение которого дыхательные мышцы способны преодолевать респираторные нагрузки до их утомления, определяется в общем виде энергетическими ресурсами вентиляторного аппарата и скоростью их расходования (Dodd et al., 1988). Утомление дыхательных мышц наступает тем скорее, чем ближе развиваемое ими давление к максимальному, чем больше частота дыхания и, наконец, чем больше „полезный цикл“, т. е. доля инспираторной фазы в длительности всего дыхательного цикла (Dodd et al., 1988).

Особенно интенсивная нагрузка приходится на респираторную систему, когда на фоне увеличенного сопротивления дыханию выполняется мышечная работа. Причем большое значение имеет фаза дыхательного цикла, на которую приходится добавочное сопротивление. Считается, что легче переносится инспираторная нагрузка, труднее экспираторная и особенно комбинированная, инспираторно – экспираторная (Бреслав, Исаев и др., 1988). Во время мышечной деятельности гораздо резче, чем в покое, проявляются рассмотренные выше компенсаторные реакции — рост центральной инспираторной активности, адаптивные перестройки паттерна дыхания (Roussos et al., 1979).

Таким образом, если в обычных условиях фактором, лимитирующим физическую работоспособность, служит „пропускная способность“ сердечно-сосудистой системы, то при добавочном сопротивлении дыханию в качестве такого фактора выступает ограничение функциональных резервов дыхательной системы, точнее, превышение энерготрат респираторных мышц над их энергообеспечением. Однако прекращение физической работы, выполняемой в условиях резистивной нагрузки, как оказалось, не облегчает, а, напротив, парадоксальным образом ухудшает переносимость последней, способствуя появлению одышки (Бреслав, Исаев и др., 1987-1988). Очевидно, выключение мощного афферентного потока, сопряженного с мышечной деятельностью,

ослабляет активность дыхательного центра, а это нарушает компенсаторные реакции на добавочное сопротивление дыханию.

Реакция на дополнительное сопротивление дыханию у женщин выражалась в падении вентиляции за счет снижении частоты дыхания, повышения концентрации CO_2 в выдыхаемом и альвеолярном воздухе, повышении коэффициента утилизации кислорода, снижении дыхательного коэффициента (Ковтун, Кривошеков, 1998). Адаптация к работе с повышенным сопротивлением дыханию вызывает формирование защитных антигипоксических механизмов, что проявляется в повышении порога чувствительности хеморецепторов дыхательного центра на гиперкапнию и в увеличении кислородной емкости крови. Полученные адаптивные изменения приносят свою специфику при воздействиях вызывающих изменение гомеостаза (в данном случае - физическая нагрузка). Это проявляется в том, что у адаптированных к дополнительному сопротивлению в ответ на физическую нагрузку выше концентрации CO_2 в выдыхаемом и альвеолярном воздухе, выше коэффициент утилизации кислорода. Работа с дополнительным сопротивлением дыханию оказывает в результате тренирующий эффект (Ковтун, Кривошеков, 1998).

Рассматривая половые отличия в восприятии дополнительного сопротивления дыханию то обнаружено, что низкие значения от 5 до 20 см вод. ст. не вызывают существенной разницы в ощущении его величины, и только значения 30-40 см вод. ст. распознаются женщинами гораздо быстрее и вызывают большой дискомфорт (Miller, Davenport, 2010-2015). Степень связи между давлением в дыхательных путях и интенсивностью ощущений при сопротивлении дыханию у молодых и пожилых людей существенно не отличается (Tack et al., 1983).

1.2. Сердечнососудистая система и микроциркуляция

1.2.1. Центральная гемодинамика при повышении сопротивления дыханию, гипоксии и гипероксии

Добавочное сопротивление дыханию оказывает влияние на функции не только дыхательной, но и сердечно-сосудистой системы. В частности, увеличенные перепады внутригрудного давления могут сказаться на венозном возврате крови и работе сердца, что в свою очередь отразится на легочной механике и газообмене (Исаев, Бреслав и др., 1988-1991).

Сильное сокращение дыхательной мускулатуры и сдвиги крови из сосудов малого круга в сосуды большого круга кровообращения обычно достаточны, чтобы компенсировать нарушения гемодинамики, при дыхании против положительного давления, равного 8 мм рт. ст. В этом случае рефлекторные компенсаторные механизмы не включаются. Однако при дыхании против большого давления в компенсации участвуют следующие факторы: сильное сокращение мускулатуры, перемещение порции крови из сосудов малого круга в сердце и сосуды большого круга, возбуждение симпатической нервной системы (Гайтон, 1969). Хотя и имеются сведения, что повышение уровня среднего системного давления вследствие резкого сокращения мышц, обеспечивающих выдох, вероятно, играет наиболее важную роль. Так как здоровый человек может непрерывно дышать при положительном давлении 15-25 мм. рт. ст., а при этом, давление в правом предсердии поднимается примерно до этого же уровня, то можно полагать, что эти указанные компенсаторные механизмы приводят к повышению величины среднего системного давления до уровня, превышающего (по крайней мере, на несколько миллиметров ртутного столба) уровень положительного давления в легких, т.е. по видимому, до 20 - 30 мм. рт. ст. Повышение внутриплеврального давления на 5 мм рт. ст. увеличивает уровень давления как в легочных сосудах, так и в камерах левого сердца на те же 5 мм рт. ст. таким образом, нельзя ожидать значительных изменений притока крови из легочных сосудов к левому сердцу при дыхании против положительного или

отрицательного давления. Причины, возникающих при этом изменений минутного объема сердца, связаны исключительно с влиянием давления в грудной клетке на приток крови к правому сердцу (Гайтон, 1969).

На величины системных параметров кровообращения при положительном давлении большое влияние оказывает величина минутного объема дыхания (Самойленко, Юров, 1998). При воздействии повышенного сопротивления дыханию, создаваемого на вдохе, выдохе и при совместном инспираторно-экспираторном сопротивлении происходят функциональные изменения сопротивления сосудистого русла диафрагмальной артерии и кровотока по диафрагмальной артерии. Повышение кровотока по диафрагмальной артерии при добавочном сопротивлении дыханию, равном 30-40 мм вод.ст., сопоставимо с теми изменениями, которые наблюдаются при вдыхании газовых смесей, содержащих 5 % O_2 и 5% CO_2 . При гипоксии происходило увеличение минутного объема дыхания в 2 раза, при гиперкапнии - в 3,5 раза. При добавочном сопротивлении этот показатель не изменялся (Саноцкая, Мациевский, 1998).

Ответ организма на остро возникающий дефицит кислорода осуществляется системами внешнего дыхания, кровообращения и тканевого дыхания, которые лишь условно могут быть выделены из функциональной системы обеспечения организма кислородом (Бурых, 2009). Тесное взаимодействие звеньев этой системы показано в целом ряде работ (Шик, Канаев, 1980; Бреслав, Глебовский, 1981; Wasserman K.W., et al, 1986; Бреслав, Ноздрачев, 2005).

По данным А.З. Колчинской (1973) в условиях гипоксической гипоксии компенсаторные механизмы обуславливают увеличение отношения альвеолярной вентиляции не только к минутному объему дыхания, но и к легочному кровотоку, чем существенно уменьшают степень снижения насыщения крови кислородом. В отличие от изменений вентиляции изменения кровообращения при гипоксии скоропреходящи: легочная и альвеолярная вентиляция при небольшом снижении парциального давления кислорода могут в покое повышаться через несколько часов экспозиции. Сердечнососудистая система сразу реагирует на острый

гипоксический стресс, но через неделю минутный объем кровообращения (если увеличивается кислородная емкость крови) может возвратиться к своим нормоксическим значениям. Прирост кровообращения при низком содержании кислорода во вдыхаемом воздухе обеспечивается увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), изменения же ударного объема незначительны (Milledge et al, 1983).

Снижение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе вызывает повышение кровяного давления в легочных сосудах, легочного кровотока и сопротивления ему в легочных сосудах, что создает условия для более длительного контакта эритроцита с альвеолярным газом. При нормоксии время прохождения эритроцита по легочному капилляру (0,75 с) достаточно для завершения диффузии кислорода (0,3 с). Оно не лимитирует насыщение гемоглобина кислородом. При гипоксии (особенно при физической нагрузке в этих условиях) экспозиция эритроцита в легочном капилляре может стать фактором, лимитирующим массоперенос кислорода из альвеол в кровь (Колчинская, 1994).

Таким образом, гипоксическая гипоксия, начинающаяся со снижения парциального напряжения кислорода (PO_2) во вдыхаемом воздухе сопровождается артериальной гипоксемией, что приводит к усилению вентиляторной функции внешнего дыхания. Увеличение минутного объема дыхания и легочного кровотока, перераспределение кровотока в пользу кровоснабжения головного мозга и сердца, повышение кислородной емкости крови и скорости массопереноса кислорода с активацией механизмов тканевого дыхания отодвигают порог PO_2 во вдыхаемом воздухе для развития тканевой гипоксии (Колчинская, 1993). Относительно увеличения кровотока головного мозга было показано (Cohen et al. 1967), что повышение мозгового кровотока на 71%, при содержании кислорода в дыхательной смеси 8-10%, полностью компенсирует некоторое снижение утилизации кислорода (35% при нормоксии и 31% при гипоксии) и скорости извлечения кислорода из артериальной крови, так

что потребление кислорода мозгом не только не снижается, но даже несколько возрастает.

1.2.2. Микроциркуляция в легких при повышении сопротивления дыханию, гипоксии и гипероксии

В условиях нормоксии легочное сосудистое ложе поддерживается в относительно расслабленном состоянии при среднем давлении в легочной артерии 13 ± 4 мм рт. ст. и легочном сосудистом сопротивлении $1,5 \pm 0,6$ мм рт. ст. у здоровых молодых взрослых людей (Reeves et al., 1985). Гипероксия может вызывать умеренное, но последовательное снижение обеих величин (Tucker et al., 1976). Такая острая реакция не связана со значительными изменениями сердечного выброса или системного артериального давления. J. A. Madden и соавторы продемонстрировали, что гипероксия (PO_2 тканевой камеры > 300 мм рт. ст.) снижает сосудистый тонус в изолированных мелких легочных артериях. Прямое влияние на мембранный потенциал этих сосудов, зависимое от напряжения кислорода, было выявлено при исследовании с помощью микропункции. Гипероксия вызывала повышение мембранного потенциала и снижение частоты потенциалов действия, наблюдаемых при низшем напряжении кислорода (PO_2 тканевой камеры $=50$ мм рт. ст.) (Madden et al., 1985). Острая гипероксия снижает реактивность легочных сосудов на некоторые суживающие агенты. Более длительное воздействие вызывает генерализованную потерю сосудистой реактивности в ответ на гипоксию, тромбоксан и другие прессорные агенты. Эксперименты с использованием низких доз радикалгенерирующих пар фермент/субстрат показали, что экзогенные радикалы могут, подобно гипероксии, снижать реактивность легочных сосудов, не оказывая явного токсического действия на легкие. На основании этих данных можно предположить, что эндогенно продуцируемые радикалы кислорода могут изменять тонус легочных сосудов и реактивность в ответ на различное воздействие кислорода (Уэйр, Ривс, 1995; Mam et al., 2010.).

Реакция сужения легочных сосудов в ответ на гипоксический стимул проявляется как в период внутриутробного развития, так и после рождения. У плода она поддерживается состоянием активной, обратимой вазоконстрикции и необходима для снижения перфузии легких кровью. При рождении легочное сосудистое сопротивление быстро падает вследствие повышения напряжения кислорода в альвеолах. Во взрослой жизни феномен гипоксической вазоконстрикции выполняет функцию локального перераспределения кровотока. Участки альвеолярной гипоксии, имеющие место при пневмонии, ателектазах, хронических заболеваниях легких, заканчиваются локализованным сужением легочных сосудов (Zasslow et al., 1982). Это отводит кровоток к достаточно оксигенированным участкам и сводит гипоксемию до минимума. Попытки ослабить реакцию гипоксической вазоконстрикции в экспериментальных моделях пневмонии и ателектаза приводили к системной гипоксемии (Colley et al., 1979).

Следует отметить, что тонус бронхов и сопровождающих их ветвей легочной артерии взаимно обусловлен, что в свою очередь связано с их общей иннервацией. Известно, что быстро возникающий спазм артерий приводит к спазму бронхов; с другой стороны спазм бронхов, их обтурация или сужение влекут за собой ослабление кровообращения в слабо вентилируемых участках легкого, обусловленное гипертонусом и сужением просвета приводящей артерии (Есипова, Цыганкова, 1962). Считается, что сокращение бронхиальных мышц вызывает увеличение, а дилатация – снижение легочного сосудистого сопротивления. Однако количественная характеристика этих связей остается до конца не выясненной, что в значительной мере затрудняет дифференцирование активного (за счет сосудов легких) и пассивного (вызванного реакцией бронхиальных мышц) компонентов в сдвигах сопротивления кровотоку в малом круге кровообращения при нейрогенных влияниях. В некоторых исследованиях (Thilenius et al., 1967) бронхомоторные эффекты считали несущественными с точки зрения их влияния на легочное кровообращение, если на записи кривой бронхомоторного тонуса, оцениваемого с помощью методики, предложенной Н.

Konzett и R. Rössler (1940), отсутствовали видимые сдвиги в период активации вегетативных легочных нервов (или при фармакологическом воздействии на легочные сосуды). Однако следует подчеркнуть, что указанная методика высокочувствительна к изменениям легочной растяжимости, но не к изменениям сопротивления потоку воздуха при обычных частотах вентиляции (Widdicombe, 1963). Кроме того, сопротивление бронхов мелкого калибра, на уровне которых, по-видимому, и осуществляется влияние бронхомоторных реакций на легочную гемодинамику, составляет примерно 10% от общего сопротивления дыхательных путей (Simonsson, 1972). Поэтому закрытие одних и включение в вентиляцию других микроучастков легких может протекать без заметных изменений общего сопротивления воздухоносных путей. Мелкие периферические бронхи и бронхиолы ведут себя подобно коллапсобильной трубке в сопротивлении Старлинга, т.е. способны спадаться при определенных значениях трансмурального давления (в конце обычного выдоха и особенно при форсированном выдохе) (Vail, 1971). Помимо прямого механического действия гладких мышц бронхов на мелкие легочные сосуды (Kira Shiro, Rodbard, 1971), можно предположить и влияние этих мышц на $P - V$ (давление – объём) – характеристику легочных функциональных единиц с последующим изменением в них кровотока и вентиляции. Попытка дифференцирования бронхомоторных и сосудистых реакций в легких путем варьирования параметров электрической стимуляции легочных нервов (Daly, Hebb, 1966), использование коллабированных легких и легких плода (Colebatch et al., 1965) оказалась малопригодной, так же, как и попытки избирательной фармакологической блокады указанных реакций (Daly, Hebb, 1966). В дальнейшем усилия физиологов были направлены на выяснение характера вазомоторных реакций в легких при активации симпатических или парасимпатических легочных нервов, локализации их действия и определение роли нервного контроля в регуляции легочной гемодинамики. Выяснилось, что в условиях острых опытов рефлексорные вазомоторные реакции легочных сосудов слабо выражены и плохо

воспроизводимы (Downing S., Lee J., 1980), для изучения же рефлекторных влияний на сосуды малого круга кровообращения в хронических экспериментах не разработаны пока методические подходы.

1.3. Применение повышенного сопротивления дыханию, гипоксии и гипероксии в медицине и спорте

1.3.1. Применение повышенного сопротивления дыханию

Со стороны реакции системы гомеостаза отмечено, что инспираторная резистивная нагрузка 40 % от P_{max} (максимальное внутриротовое давление) изменяет тонус вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатических влияний (Ямборко, 2005). Кратковременное воздействие (в течение 3 минут) дополнительного респираторного сопротивления величиной 40 % от P_{max} приводит к существенной активизации противосвертывающих механизмов как за счет снижения коагуляционных свойств крови, так и за счет усиления фибринолиза. Гипокоагуляционный эффект дополнительных респираторных сопротивлений проявлялся у всех испытуемых, независимо от возраста и пола, что позволяет некоторым авторам рекомендовать практическое использование инспираторных резистивных нагрузок для повышения активности противосвертывающей системы крови (Бяловский, Морозов, 1998). Установлено, что повышение содержания интерлейкина ИЛ-1 β в плазме крови вызывает усиление легочной вентиляции, связанное с учащением дыхания, увеличением общего инспираторного усилия и соответствующим ростом дыхательного объема. Показано, что провоспалительные цитокины могут участвовать в вагально опосредованном контроле дыхания, посредством модуляции инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга-Брейера, обеспечивающего вагально-зависимую объемную обратную связь в системе управления дыханием. Системный уровень интерлейкинов резко возрастает у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, а так же у здоровых людей при дыхании с добавочным инспираторным сопротивлением (Александрова, 2012; Меркурьев и др., 2013).

Дыхание с повышенным сопротивлением хорошо зарекомендовало себя для лечения дыхательной недостаточности, при респираторном дистресс-синдроме взрослых и новорожденных, отеке легких, пневмонии, бронхиальной астме, хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких, при лечении и диагностике синдрома обструктивного апноэ сна (Дуков, Затеев, 1997; Авдеев и др., 1998; Титова, 1998; Романов, Каллистов и др., 2000; Vitaliti et al., 2013; Muxfeldt et al., 2015 ; Pallin et al., 2015). Дыхание с добавочным сопротивлением включается в различные программы и схемы реабилитации больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (Клячкин, 1992; Жилин, Колесников и др., 1992; Борисенко, Смирнова и др., 1994; Martin, 2011; Santa Cruz R. et al., 2013). Высокочастотная осциллирующая вентиляция с перемежающимся потоком применяется при лечении интерстициальной эмфиземы легких у детей (Squires K.A. et al., 2013).

Положительное давление в конце выдоха (auto-PEEP) позволяет увеличить функциональную остаточную емкость легких, повысить стабильность альвеол, что препятствует образованию микроателектазов, предупреждает раннее экспираторное закрытие дыхательных путей, увеличивает податливость легких, улучшает вентиляционно-перфузионные отношения, снижает внутрилегочный шунтовой кровоток (Grum, Chauncey, 1988). Применение auto-PEEP позволяет уменьшить избыточное давление в конце выдоха на уровне альвеол, которое возникает при выраженном повышении сопротивления дыхательных путей и недостаточном времени для выдоха всего дыхательного объема (Laghi, Goyal, 2012). Использование положительного давления во время выдоха позволяет уменьшить нагрузку на дыхательную мускулатуру и (Laghi, Goyal, 2012), способствует снижению сердечного выброса и венозного возврата (Berlin, 2014), предупреждает развитие гемодинамических осложнений (Авдеев и др., 1998). Вспомогательная вентиляция постоянным положительным давлением при синдроме повышенного сопротивления в верхних дыхательных путях вызывает противоаритмический эффект (Воронин, Белов, 2000).

Систематическая мышечная тренировка на фоне использования дозированного дыхания с увеличенным резистивным и эластическим сопротивлением дыхательным потокам и дыхательным движениям, в первую очередь обеспечивает существенный рост функциональных возможностей дыхательной мускулатуры, выражающийся в достоверном увеличении силовых и скоростно-силовых показателей, укорочении времени двигательной реакции респираторных мышц. Улучшение функционального состояния дыхательной системы, и, в частности, дыхательной мускулатуры, обуславливает значительный рост физической работоспособности и физической подготовленности спортсменов (Горбанева и др., 2010-2011; Лагутина, Горбанёва, 2011). Применение направленных эргогенических средств создает условия для оптимизации функциональной подготовленности спортсменов при сохранении привычной структуры тренировочной деятельности, не прибегая к увеличению объема выполняемой мышечной работы и не вызывая существенного напряжения регуляторных механизмов. Нагрузки на дыхание с увеличенным аэродинамическим сопротивлением, приводят к оптимизации функционального состояния, которая обеспечивалась как ростом функциональных возможностей организма, так и оптимизацией структуры связей между функциональными системами, направленными на повышение экономичности их функционирования и снижение физиологической стоимости адаптации (Гречуха и др., 2010-2012; Таможников, 2014). Наблюдается существенное повышение аэробной производительности, экономичности и эффективности функционирования системы дыхания и организма в целом. (Солопов и др., 2010; Барабанкина, Чёмов, 2012; Чёмов и др., 2010-2013).

1.3.2. Применение гипоксии и гипероксии

Гипоксический стимул в определенных пределах активизирует деятельность жизненно важных систем организма. Это свойство гипоксии в настоящее время широко используется с целью повышения уровня неспецифической резистентности, в результате чего стимулируется деятельность

различных систем организма, принимающих участие в сохранении кислородного гомеостаза.

Р.Б. Стрелковым и А.Я. Чижовым (2001) в 70-80-е годы разработан метод гипоксической и интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) в настоящее время широко распространившийся, благодаря изобретению аппарата «гипоксикатор», позволяющему конвертировать окружающий воздух с нормальным содержанием кислорода в гипоксические газовые смеси с заданными концентрациями O_2 . Гипоксическая тренировка – наиболее простой метод адаптации к гипоксии. Она может быть применена как в стационарных условиях, в поликлиниках, специальных кабинетах, так и в условиях спортивных сборов. Имеется большое количество работ по применению этого метода как для лечения и реабилитации больных, так и для тренировок спортсменов и в научных экспериментах. (Рагозин и др., 2004; Окуяма и др., 2004; Леутин и др., 2004; Самойлов и др., 2014 Кривошеков и др., 2004-2012; Диверт и др., 2004-2015).

При использовании метода ИГТ в лечебных целях концентрация O_2 в гипоксической газовой смеси (ГГС) подбирается индивидуально для каждого пациента и колеблется от 10 до 12 % в большинстве публикаций. В эксперименте, как правило, используют более глубокую гипоксию: от 10 до 8 % содержания кислорода в ГГС. Такое низкое содержание O_2 во вдыхаемом воздухе может вызвать явления, характерные для аноксии (Колчинская и др., 2002).

При умеренном снижении содержания O_2 во вдыхаемой газовой смеси (11-10%) после курса прерывистой нормобарической гипоксии большинство показателей внешнего дыхания и газообмена для группы обследованных лиц не изменились (Кривошеков и др., 2004). К концу гипоксической тренировки (20-й день) достоверно увеличился легочной коэффициент использования кислорода (КИО₂). В середине срока тренировок (10-й день) наблюдалось снижение потребления кислорода на 12,7%. После завершения тренировок этот показатель увеличивался на 15%. Авторы справедливо отмечают высокую индивидуальную вариабельность показателей в гипоксическом тесте.

Выявлена связь реактивности сердечно-сосудистой системы с негативными корреляциями между показателями креативности: образной оригинальности и вербальной беглости, и частотой сердечных сокращений в ситуации гипоксической нагрузки и после восстановления функций кардиореспираторной системы. Взаимосвязи характеристик творческого мышления и реакций сердечно-сосудистой и легочной систем на экспериментальную гипоксию указывают на существование общего механизма нервной регуляции, лежащей в основе приспособительного поведения и сохранения гомеостаза (Разумникова и др., 2013). Имеются данные о времени реакции на изменение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе и возрастных различиях действия гипоксии, их связи с подвижностью психических процессов, когда у детей данная зависимость реализуется при более высокой её подвижности, а у взрослых независимо от исходной её величины (Некипелова и др., 2012).

Одним из наиболее эффективных эргогенических средств, широко применяемых в практике спорта с целью потенцирования тренировочного эффекта упражнений и повышения уровня работоспособности спортсменов, является метод гипоксической тренировки (Югай, 1992; Волков, 1993). Тканевая гипоксия и вызываемые ею биохимические и структурные изменения могут ограничивать работоспособность, приводить к развитию утомления и резкому ухудшению состояния организма (Моногаров, 1990; Волков, 1993; Балыкин и др., 2014). Но если действие гипоксии кратковременно и повторно и гипоксическое воздействие чередуется с нормоксическими условиями, то обратимые последствия тканевой гипоксии могут обладать конструктивным, созидательным эффектом (Коваленко, 1993).

В плавании при тренировке по любому из методов (спринтерский, повторный, интервальный, переменный, дистанционный) встречаются упражнения, выполняемые с гипоксическими вариантами дыхания – спортсмен во время плавания дышит значительно реже, чем он это делает обычно. Такие упражнения принято называть гипоксическим методом, при этом делается

относительно короткий вдох и длительный выдох в воду. Гипоксические варианты дыхания увеличивают глубину воздействия на организм спортсмена многих тренировочных упражнений, помогают добиться необходимых физиологических сдвигов в организме за счет повышения уровня кислородного долга во время плавания (Водяницкий и др., 2011; Балиоз и др., 2012; Кривошеков и др., 2013). J.E. Counsilman отмечает (Counsilman, 1977), что гипоксическая тренировка повышает способность организма спортсмена поглощать больше кислорода из вдыхаемого воздуха. В целом изменения, происходящие в организме спортсмена при гипоксической тренировке с дозированным дыханием, имеют сходный характер с изменениями, вызываемыми тренировкой в условиях гипоксии, при пониженном содержании кислорода во вдыхаемом воздухе (Холлман, Лизен, 1971 г.).

В лыжном спорте при подготовке спортсменов используют горную гипоксию (Townsend et al, 2002; Levine, Stray-Gundersen, 2006). При этом, по мнению исследователей, наилучший эффект оказывает сон на высоте более 2500 метров при тренировке в низкогорье. Также проведено сравнение эффективности использования горной и нормобарической гипоксии. Получены данные о том, что высокая эффективность прерывистой гипоксии для всех спортсменов обусловлена нормоксическими интервалами (Radziievs'kyi, 2005), при которых идет восстановительный процесс, насыщенность кислородом артериальной крови и тканей приходит в норму. После прерывистых гипоксических тренировок улучшается состояние органов дыхания; дыхательный объем, альвеолярная вентиляция, насыщенность кислородом артериальной крови, содержание гемоглобина в крови – увеличиваются и приводят к адаптации кислородного режима организма, работоспособность также увеличивается (Radziievs'kyi, 2005). Также положительный эффект оказывает сон при нормобарической гипоксии – улучшаются спортивные результаты (Katayama et al, 2004).

Другие исследования адаптации организма в ходе различных физических тренировок в среде со сниженным содержанием кислорода (Townsend et al., 2002;

Messonnier et al., 2004; Ponsot et al., 2006) показали увеличение кислородной емкости крови, коррелирующей с изменениями скорости потребления кислорода. Происходят изменения и на клеточном уровне. Гипоксическая тренировка приводит к увеличению эритропоэза (Villa et al, 2005), улучшению функций митохондрий через увеличение контроля над дыханием посредством креатина (Ponsot et al., 2006). Чувствительность к химическому воздействию становится более совершенной, изменяются и параметры дыхания. Адаптация к гипоксии нагрузки снижает вентиляторный ответ на гипоксический стимул у спортсменов (Мищенко, 1986). Все эти изменения приводят к экономии кислородных резервов организма (Radziievs'kyi, 2005). Были получены результаты, свидетельствующие об улучшении физической выносливости в результате тренировок при гипоксии, либо гипоксической нагрузки после физической тренировки (Messonnier et al., 2004).

Следует отметить преимущества интегральной гипоксической тренировки перед другими гипоксическими воздействиями, которые заключаются в том, что она не нарушает планового тренировочного процесса спортсменов и может применяться в сочетании с основными средствами подготовки или отдельно от них, как дополнительное средство в период отдыха для стимуляции и завершения восстановительных процессов в организме (Колчинская, 1993). Регулярное применение гипоксических процедур в процессе тренировки спортсменов высокой квалификации способствует повышению и сохранению высокого уровня их специальной физической подготовленности (Югай, 1992).

1.4. Стратегии адаптивного изменения интенсивности энергетического обмена.

Адаптивное снижение интенсивности метаболизма вплоть до практически полного прекращения потребления энергии наблюдается как у низших, так и у высоко организованных животных (Иванов, 2008). Хорошо известно, что при понижении температуры тела все животные снижают обмен веществ, согласно

коэффициенту Вант-Гоффа: на каждые 10°C снижения температуры обмен снижается в 2-3 раза. У некоторых животных резистентность к гипотермии может быть очень высока. Для низших позвоночных и насекомых зарегистрировано потребление кислорода при отрицательных температурах тела. Существует много фактов, когда замороженные живые структуры после отогревания восстанавливают присущие им физиологические функции в полной мере, не теряя своих морфологических особенностей (Иванов, 2008). Однако, резкое снижение метаболизма не может быть объяснено только температурным эффектом. В регуляции обмена веществ могут принимать участие и специфические химические сигналы. Например, из мозговой ткани находящихся в зимней спячке животных удалось выделить гипометаболический пептид, который снижал стандартный обмен при практически нормальной температуре тела (Swan, Schatte, 1977). Подавление основного обмена при зимней спячке млекопитающих – форма адаптации к дефициту энергии в зимних условиях. У сусликов при температуре $2-4^{\circ}\text{C}$ выявлено значительное подавление биоэлектрической и белоксинтезирующей активности, уменьшение размеров нейронов и степени ветвления дендритов, ретракция шипиков, уменьшение активных зон синапсов. Сходные, хотя и менее выраженные трансформации отмечены и у крыс, охлажденных в условиях гипоксии - гиперкапнии до $17-19^{\circ}\text{C}$. При охлаждении обычных теплокровных в условиях гипоксии - гиперкапнии начинает функционировать ряд механизмов, сопутствующих входу сусликов в спячку. Определенное подобие морфофункциональных сдвигов в ЦНС зимоспящих и незимоспящих животных при входе в низкотемпературное состояние указывает на наличие сходных механизмов, способных при определенных условиях переводить животных разных видов на пониженный уровень активности (Игнатъев и др., 2012). Ещё более уникальным процессом является зимняя спячка медведей, при которой метаболизм значительно снижен, в то время как температура их тела близка к нормальной ($31-35^{\circ}\text{C}$) (Jørgensen et al., 2014). У водных животных, таких как тюлени, под водой происходят резкие изменения функций внутренних органов.

Например, резко изменяется частота сокращений сердца с 60 до 15 ударов в минуту. При этом кровоснабжение не изменяется только в центральной нервной системе, почти во всех остальных органах кровотоки уменьшаются в 6-12 раз. Очевидно, что такое резкое снижение кровотока должно сочетаться с соответствующим снижением основного обмена в органах и тканях животного (Butler, Jones, 1981; Cook et al., 2013). Эта реакция характерна для ныряющих животных, но, как выяснилось, и 15 % человеческой популяции способны к достижению такого состояния. Таким образом, организм животных, в том числе и организм человека, способен снижать уровень метаболизма в определенных экстремальных условиях ограничения энергообразования. R. Elsner и W.M. Panneton показали, что только у 15 % обследованных добровольцев наблюдался, так называемый, рефлекс ныряльщика, включающийся немедленно при погружении в воду. Он заключался в перераспределении кислородных запасов к сердцу и мозгу, замедлению потребления кислорода сердечной мышцей и переходом к пониженному метаболизму (Elsner 1983; Panneton 2013). Таким образом, мы видим, что при действии неблагоприятных факторов внешней среды наблюдается стратегия уменьшения интенсивности обмена. В отношении человека принято считать, что в условиях нарастающей биоэнергетической гипоксии, адаптивные изменения направлены на повышение эффективности энергетического обмена в клетках, а экономия энерготрат обеспечивается поведенческими стратегиями. При этом интенсивность обмена не может снижаться ниже уровня, так называемого, основного обмена, а гипометаболизм развивается лишь при нарушении регуляции обмена. Однако ряд экспериментальных и клинических работ позволяют предположить наличие у человека механизма «управляемого гипометаболизма».

Энерготраты организма условно разделяют на два потока: выполнение функций, преимущественно за счет катаболических процессов, и формирование структур, преимущественно за счет анаболических процессов (Иванов, 1990; Бышевский и др., 1994). Энерготраты могут сильно варьировать, различаясь у

человека в покое и при максимально возможном энергозапросе в 15-25 раз. Высокая интенсивность энерготрат достигается в большей степени за счет катаболических процессов в мышцах при максимальной физической нагрузке (Ульмер, 1986; Волков, Савельев, 2002). Энергообмен является фактором, который обуславливает взаимодействие всех систем организма, причем в унифицированной форме – путем окисления кислородом органических субстратов в митохондриях. Анаэробный распад глюкозы или гликолиз, является альтернативным, и способен обеспечивать клетки энергией в отсутствии O₂. Тем не менее, в энергообмене у человека он играет несущественную роль (Bangsbo, 1997).

Очевидно, проблему энергообеспечения на уровне организма нельзя свести только к функции системы транспорта кислорода, выполняющей роль поставки окислителя, или к функции кровотока, поставляющего энергетические субстраты, окислитель и обеспечивающего отведение продуктов окисления. Ограничение функции выделения может приводить к накоплению продуктов окисления, что в свою очередь приведет к вторичному энергодефициту (Иванов, 1990). Исследования, связанные с изучением энерготрат при различных условиях жизни и состояниях организма человека, в основном посвящены проблемам обеспечения баланса между энергетическим запросом организма и поступающим объемом потенциальных энергетических субстратов (Frankenfield et. al., 1998; Ruiz et al., 2011; Smeraglio et. al., 2013; Capili, Anastasi, 2013; Lam et. al., 2014; Anderson et. al., 2014). Причем, в исследованиях методом непрямой калориметрии энергетический запрос и энерготраты практически не разделяются (Bellani et. al., 2010; Spires et. al., 2013).

Вместе с тем, известно, что в условиях энергодефицита энерготраты постепенно снижаются: при ограничении субстратов, или при гипоксии (Hochachka, 1986; C.Saiki, J.Mortola, 1997). Организм человека достаточно хорошо переносит условия энергодефицита как субстратного, так и окислительного. Человек может обходиться без пищи до 30 дней или выполнять тяжелую работу

на высоте более 8 км. Однако проблема включает в себя не только вопрос о том, какой энергодефицит «выдержит» организм, но и как идет последующее восстановление. Поскольку любая интенсивная функция ограничена во времени, а после ее окончания имеет место довольно продолжительный период, когда протекающие энергетические и неопластические процессы восстанавливают функциональные возможности до исходного уровня (Ульмер, 1986). По закону сохранения энергии и вещества, усиление какой-либо функции или неопластических процессов в организме может создавать определенную ситуацию конкурентных отношений в энергообеспечении с другими функциями и другими энергоемкими процессами. Однако вопрос о том, как при этом регулируется энергообмен, остается открытым.

Сопоставление энерготрат в течение суток указывает на превалирующее значение энергетических процессов, протекающих в условиях покоя. Организм может повысить энерготраты в несколько десятков раз, однако кратковременно и в последующем требуется длительный период восстановления. На долю «активных» энерготрат приходится менее 20 % общего суточного расхода энергии (Иванов, 1990). В этом плане совершенно несопоставима способность мышц к увеличению энерготрат, которая ограничивается только локальным кровотоком (Ульмер, 1986), со способностью организма в целом к длительным энергетическим перегрузкам. Выполнение тяжелых физических нагрузок требует в последующем длительного периода восстановления энергетических и пластических ресурсов. Поэтому, по расчетам К.П.Иванова (1990), коэффициент полезного действия мышечной работы для организма в целом, в противоположность распространенному мнению, составляет не 30, и не 20, а всего 5 %. Особенно энергоемким является процесс синтеза белка. Таким образом, в процессе жизнедеятельности, особенно при патологии могут формироваться условия энергодефицита. Патогенетические механизмы течения патологических процессов указывают что, фактически любое функциональное

нарушение, в конечном итоге связано с развитием энергодефицита в клетках (Зильбер, 1989; Иванов, 1990).

При острой гипоксии ниже 10 об% у животных и человека снижение ПО₂ наблюдается в первые минуты воздействия (Бурых, Сороко 2007). При умеренной гипоксии эта реакция развивается постепенно, такой гипометаболизм сопоставим с тем, что бывает при голодании и относится к стойким отсроченным реакциям организма в ответ на длительное стрессовое воздействие. Исследования показывают, что снижение ПО₂ в ответ на длительную гипоксию проявляется уже у новорожденных. Снижение метаболизма при глубокой гипоксии (10 % O₂) достигает 80 % и менее от исходного (Saiki, Mortola, 1997; J.Mortola, 1999). Авторы считают реакцию рефлексорной, которая регулируется путем депрессии термогенеза даже в ущерб тканевым структурам организма. P.W. Hochachka (1997) считает, что у организма имеется две стратегии устойчивости к гипоксии: снижение энергозатрат и повышение эффективности энергообмена. Проведенные им исследования на тканях водяной черепахи, имеющей высокую устойчивость к аноксии, позволили сделать вывод, что в организме животных имеется ряд независимых механизмов гипоксической защиты, которые инициируются кислородными сенсорами, возможно через гемопротейн. Главная роль кислородной чувствительности и системы сигнальной передачи, считает автор, – обеспечить соответствие между энергетическими потребностями и энергообеспечением. C.R.Taylor et. al. (1987) показали, что в организме животных кардио-респираторная система имеет резервы на уровне аэро-гематического барьера, позволяющие достигать уровня МПК в условиях умеренной гипоксии – 14-15 % O₂. К каскаду естественных резервов, не требующих усиления функции для обеспечения доставки O₂ тканям, относится особый характер кривой диссоциации гемоглобина, когда понижение напряжения вдыхаемого воздуха до 14-12 % не имеет значимого влияния на насыщение крови. C.R.Taylor et. al. (1987) такую способность оценивают как 2,5 кратный резерв диффузионной способности легких. Существование энергетически незатратных резервов, способных

обеспечивать в таких условиях ткани достаточным количеством кислорода, указывает на центральный механизм регуляции общих энергозатрат.

Гипоксический метаболизм вовлекает несколько независимых механизмов, во-первых, при гипоксии угнетается электромиографическое дрожание (Gautier et.al., 1987), во-вторых, получены данные о прямом влиянии гипоксии на метаболические пути для снижения термогенеза при экспозиции на холоде, причем в условиях, как умеренной, так и легкой гипоксии (Gautier et .al., 1987; Bonora, Gautier, 1994). Анализ литературных данных и собственные результаты позволили Н.Gautier (1996) заключить, что развитие гипометаболизма обусловлено центральными механизмами, при этом артериальные хеморецепторы и дыхательный центр во многом уступают свое контролирующее действие, которое возвращается при нормализации метаболизма. В случае развития гипометаболизма наблюдается своеобразное «разобщение» легочной вентиляции и PO_2 чаще всего в сторону снижения эффективности вентиляции (Gautier, Bonora, 1995). У многих новорожденных и взрослых млекопитающих, и у человека, продолжительное гипоксическое воздействие сначала вызывает увеличение МОД, а затем снижение до постоянно низкого уровня (hypoxic roll-off). Механизмы этого феномена остаются невыяснены (Bonora, Gautier, 1994) равно как и механизмы развития и регуляции гипометаболизма при энергодефиците субстратной или гипоксической природы. Вместе с этим, уже установлен факт снижения PO_2 в первые минуты гипоксии (Бурых, Сороко, 2007), объяснение которому авторы находят в изменении активности ферментных систем в митохондриях.

Механизм снижения или ограничения интенсивности энергетического обмена (rest energy expenditure) у человека в условиях гипоксии может иметь не один, а, по крайней мере, два набора относительно независимых путей развития. Первый – известен как биоэнергетическая гипоксия, заключается в снижении образования АТФ вследствие нарастающего дефицита кислорода в клетках, то есть развития тканевой гипоксии (Лукьянова, 2000). Второй – предполагаемый,

заключается в адаптивном снижении «энергопотребления» и, следовательно, снижении кислородного запроса. Наиболее вероятно, что в основе этих механизмов лежит принцип управления по прогнозированию возможных возмущений (Колчинская, 1994). Он имеет характер управляемой приспособительной реакции в ответ на угрозу энергетического дефицита. При снижении напряжения O_2 во вдыхаемом воздухе (PiO_2), которое вызывает каскадное падение напряжения O_2 в артериальной крови (PaO_2) включаются регуляторные механизмы управления по отклонению, направленные на обеспечение кислородного запроса организма. В этом случае транспорт кислорода к клеткам осуществляется энергозатратными механизмами усиления функций системы внешнего дыхания и кровообращения. При этом организм человека, как и других млекопитающих, располагает способностью к повышению эффективности аэробных процессов, которые запускаются и регулируются по принципу управления по возмущению или по нагрузке на систему в открытом контуре (Колчинская, 1994).

В последние годы активно изучается особый характер перестроек ряда энергозависимых процессов. Прежде всего, это относится к смещению установочных точек контроля температуры периферических тканей и даже ядра тела (Gautier, 1996). При этом меняется хемочувствительность периферических сенсоров, что проявляется как снижение вентиляторного ответа на гипоксию (Gautier, 2006), и может быть отражением «управляемого гипометаболизма». Вопрос о существовании у млекопитающих и у человека центральных механизмов снижения интенсивности обмена в условиях нарастающего энергетического дефицита, которые запускаются по принципу управления по прогнозированию, все больше привлекает внимание исследователей. В работах Н. Gautier с соавт. (1987 - 2006) на основе собственных данных и анализе литературы высказывается идея о том, что гипоксия включает пока еще неизвестные центральные механизмы регуляции температуры тела и легочной вентиляции, позволяющие теплокровному организму снижать теплопотери и

энерготраты. Таким образом, реакция изменения энергетического обмена у человека связанная с рядом внешних факторов воздействия может прогнозироваться механизмами центральной регуляции, и включают в себя принцип регуляции управления по возмущению.

1.5. Заключение

Таким образом, воздействие дополнительного сопротивления (ДС) на дыхательную и сердечнососудистую системы изучалось достаточно интенсивно в основном в 80-90 годы. Область ДС порядка 20 - 40 см вод. ст., которое человек может переносить неограниченно долго, рассматривается наиболее подробно, но оценки его влияния на газообменную функцию легких остаются достаточно противоречивыми. Наибольший интерес у исследователей вызывала связь ДС и физических нагрузок, где человек использует какие-либо системы защиты внешнего дыхания. Область величин влияния ДС ниже порога сознательной чувствительности (<0,5 см вод. ст.) практически не изучена. Оценка его влияния на группы лиц с различным функциональным состоянием в покое не рассматривалась. В исследованиях с моделированием бронхиальной обструкции с использованием ДС применялись большие величины дополнительного сопротивления, и они включали только здоровых людей. В оценке воздействия ДС имеется ряд методических сложностей, которые включают в себя тип воздействия (резистивное или эластическое), включение его в инспираторной, экспираторной фазе дыхания или их сочетание, однако, самые большие затруднения, что видно из обзора литературы, возникают при калибровке дыхательных сопротивлений, которые фиксируются на разном уровне потоков и не приведены к единой системе. Кроме того, существуют технологические трудности, когда необходимо обеспечить минимальное ДС при оценке исходного уровня газообмена и вентиляции (в нашем случае оно было менее 0,1 см вод. ст.·л⁻¹·с), которое зависит от типа датчика и конкретного оборудования. Воздействие гипероксических и в особенности гипоксических смесей воздуха на

систему дыхания и организм человека в целом, исследовано очень широко, однако их действие в сочетании с ДС мало изучено. Изменения центральной гемодинамики в ответ на ДС так же достаточно хорошо известны, но исследования его влияния на микроциркуляцию фрагментарны и сопряжены со сложностью методических подходов, которые до настоящего времени не разработаны.

В связи с этим была сформулирована цель настоящей работы: изучить влияние слабого дополнительного респираторного сопротивления на систему внешнего дыхания у людей с различным её функциональным состоянием.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1. Обследованные контингенты

Исследование вентиляционной функции легких и легочного газообмена проведено в четырех группах:

первая группа состояла из 14 здоровых испытуемых (6 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 23 до 48 лет, физически не тренированных и не занимающихся спортом;

вторая группа состояла из 9 здоровых испытуемых (7 мужчин и 2 женщин) в возрасте от 20 до 52 лет активно и регулярно занимающихся спортом. Они являлись горными туристами (альпинистами-любителями) которые обследовались на пике физической формы перед восхождением;

третья группа состояла из 21 больного (10 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 33 до 73 лет с клинически выявленным синдромом хронической дыхательной недостаточности 0-2 степени;

четвертая группа состояла из 8 здоровых испытуемых (4 мужчин и 4 женщин) в возрасте от 30 до 63 лет, физически не тренированных и не занимающихся спортом.

Здоровых отбирали, используя последовательно два критерия. Во-первых, согласно приложения устава ВОЗ, здоровыми считались те лица, которые демонстрировали отсутствие выявленных расстройств и заболеваний (Оганов, Хальфин, 2007). Во-вторых, при объективном обследовании в кабинете функциональной диагностики у этих людей не было обнаружено скрытых патологических изменений системы внешнего дыхания.

Первую и четвертую группы составляли лица специально не занимающиеся спортом, при этом, вторая группа состояла из людей, которые занимались высокоинтенсивной мышечной деятельностью аэробного характера (бег, велосипед, лыжи). Все испытуемые были практически здоровые и не имели известных им хронических заболеваний и ОРВИ на момент обследования, некурящие.

Группу больных составили пациенты преимущественно с диагнозом ХОБЛ, как отдельно, так и в сочетании с ИБС или АГ. Основанием для диагноза служили данные функциональной диагностики системы внешнего дыхания и системы кровообращения, а также данные истории болезни или выписки из истории болезни пациентов, которые находились на плановом лечении в клиниках НИИФФМ и НИИЭКМ.

2.2. Методы исследования внешнего дыхания и газообмена легких

2.2.1. Спирометрия и измерение диффузионной способности легких

Параметры аппарата внешнего дыхания определяли с помощью спирометрической системы «CareFusion IOS System» (Германия) в помещении при температуре воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$ в положении сидя при спокойном вдохе и спокойном выдохе; при максимальном вдохе и форсированном выдохе, зажимая нос. Исследование диффузионной способности легких проводили в аналогичных условиях на автоматизированном спирометаболическом комплексе Ultima PFX (США). В программном обеспечении компьютера заложены значения европейских должных величин, по отношению к которым рассчитывался процент отклонения от европейских значений должных величин (ECCS), принятых условно за 100%. Определяли: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость (ФЖЕЛ), резервный объем выдоха (РОВд.), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), максимальную объемную скорость (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), пиковую объемную скорость выдоха (ПОСвд), индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), диффузионную способность легких (DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода).

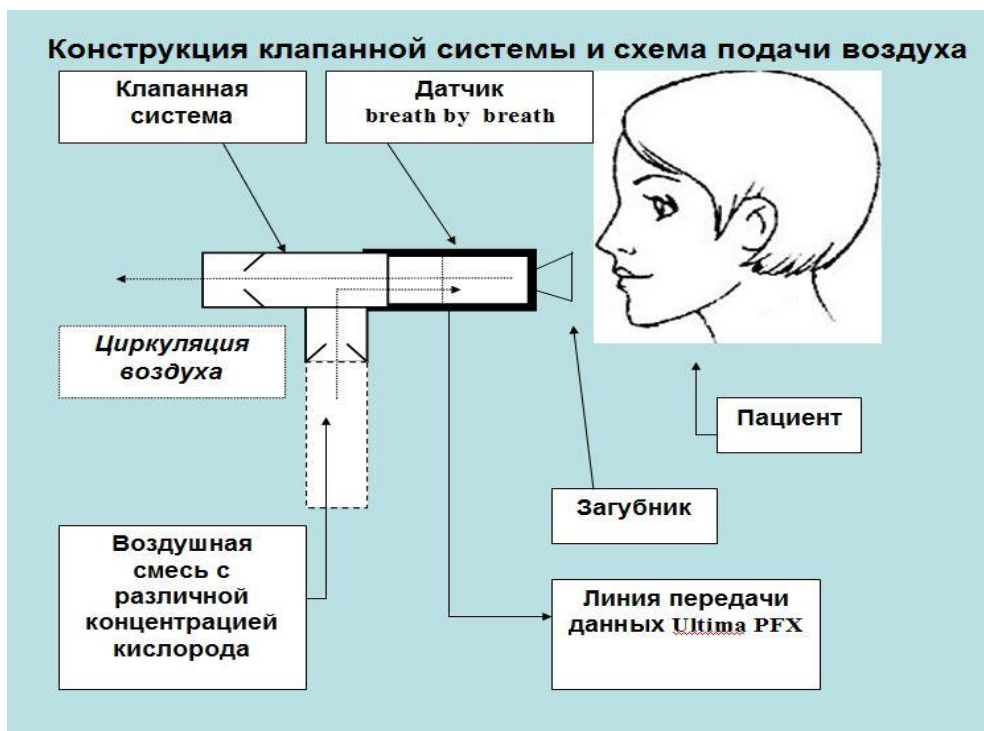
2.2.2. Исследование легочного газообмена и энерготрат

Регистрацию параметров легочного газообмена и энерготрат с помощью непрямой калориметрии за каждый дыхательный цикл (методом breath-by-breath) проводили в положении сидя на автоматизированном спирометаболическом комплексе Ultima PFX (США). На первом этапе для записи данных использовали загубник и датчик с минимальным резистивным сопротивлением – менее 0,1 см

вод. ст. ·л⁻¹·с. На втором этапе с дополнительным сопротивлением (ДС) инспираторно – экспираторную резистивную нагрузку, равную 0,4 см вод. ст. ·л⁻¹·с, создавали клапанной системой Intersurgical (Великобритания). Схема подачи воздуха и конструкция клапанной системы представлены на рисунке 2.1. На третьем этапе для изучения реакции системы дыхания на гипоксию у здоровых, больных и горных туристов после исследования в условиях нормоксии проводили исследование с нормобарической гипоксией. На четвертом этапе аналогичное исследование проводилось с использованием гипероксической смеси.

Рисунок 2.1

Схема подачи воздуха и конструкция клапанной системы



Гипоксическое и гипероксическое воздействие осуществляли с помощью воздушных смесей с различным содержанием кислорода (концентрация O₂ 17 % и 24 об. %, соответственно). Блок подготовки и подачи гипоксической и гипероксической воздушной смеси состоял из кислородного концентратора «DeVilbiss» (США), переоборудованного согласно свидетельству на полезную модель № 24098 от 27 июля 2002 (гипоксикатор адсорбционного типа «Тибет-4»), накопительной емкости и пневмопровода. Гипоксическая смесь поступала через увлажнитель в накопительную емкость (200 л). Подготовленная газовая смесь

подавалась в клапанную коробку с загубником. Общий вид оборудования и его состав представлены на рисунке 2.2.

Рисунок 2.2

Общий вид оборудования и его состав



Дизайн исследования

Первый протокол (рис.2.3).

В 1 - 3 группах было проведено четыре этапа исследований:

- a) Дыхание атмосферным воздухом (21 об% O_2) без ДС (ДС менее 0,1 см вод. ст. · л⁻¹ · с);
- b) Дыхание атмосферным воздухом (21 об% O_2) + ДС (0,4 см вод. ст. · л⁻¹ · с);
- c) Дыхание гипоксической смесью (17 об% O_2) + ДС (0,4 см вод. ст. · л⁻¹ · с);
- d) Дыхание гипероксической смесью (24 об% O_2) + ДС (0,4 см вод. ст. · л⁻¹ · с);

Перед измерением все испытуемые 15 минут находились в положении сидя в удобном кресле, в состоянии покоя. Далее не меняя положения тела

производили измерение газообмена и вентиляции. Обследуемые адаптировались к дыханию через загубник 2 - 3 минуты. Затем в течении 5 минут проводилась запись. В 5 минутные перерывы (дыхание обычным воздухом без загубника) запись не велась.

Рисунок 2.3

Схема исследования по первому протоколу



Для анализа изменения вентиляционных показателей 5 последних минут регистрировали дыхательный объем (ДО), объем легочной вентиляции в минуту (МОД), частоту дыхания за минуту (ЧД), потребление кислорода (ПО₂) и выделение углекислого газа (ВСО₂) на общую массу и на тощую массу тела, коэффициент использования кислорода (КИО₂), дыхательный коэффициент (ДК) и парциальные давления кислорода (P_{et}O₂) и углекислого газа (P_{et}CO₂) в конечной порции выдоха. Показатели паттерна дыхания: минутная альвеолярная вентиляции (МАВ), минутная вентиляция мертвого пространства (МВМП), длительность экспираторной и инспираторной фазы (Т_{выд.}, Т_{вд.}), время общего дыхательного цикла (Т_{общ.}) и энерготраты (ЭТ ккал в минут) при непрямой калориметрии. Расчет показателей осуществлялся программным обеспечением, встроенным в спирометаболический комплекс Ultima PFX.

Второй протокол (рис.2.4)

В четвертой группе здоровых для изучения состояния легочного газообмена в период восстановления после дополнительного сопротивления ($0,4 \text{ см вод. ст.} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$) использовалась непрерывная его запись в течение 21 минуты в три этапа по 7 минут каждый. Это запись исходного уровня, уровня при ДС, и после воздействия.

Рисунок 2.4

Схема исследования по второму протоколу



Подготовительный этап, оборудование и регистрировавшиеся данные соответствовали основному протоколу измерения газообмена.

2.3. Антропометрия и состав тела

Учитывая связь показателей внешнего дыхания с антропометрическими параметрами человека, у всех обследованных измеряли рост и массу тела. Для определения состава тела использовался жиранализатор OMRON BF-306, позволяющий рассчитать процент жировой ткани методом биоэлектрического импеданса.

2.4. Контроль сердечнососудистой системы

Частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и уровень оксигенации гемоглобина в крови (SpO_2 , %) регистрировали пульсоксиметром (N-200, NELLCOR, США).

2.5. Методы статистической обработки

Статистическую обработку данных с нормальным внутригрупповым распределением проводили с вычислением средних значений (M) и стандартных отклонений (SD). Для показателей, где нормальность распределения отсутствовала, рассчитывали медиану (Me), а так же нижний и верхний квартили – Quartile (Lower / Upper), соответствующие 25 и 75 перцентилям. При статистическом анализе повторных измерений при нормальном распределении количественных показателей, а так же для сравнения между группами использовали ANOVA repeated measures с post - hoc Бонферрони. Учитывая отсутствие нормального распределения в ряде выборок, для проверки достоверности различий между группами использовали непараметрические критерии статистики (Гублер и др.,1973), а именно, U-критерий Манна-Уитни и T- критерий Вилкоксона для оценки динамики показателей. Предварительно группы оценивались с помощью методов ANOVA Фридмана и Краскела-Уоллиса. Для сопоставления выборок и парных сравнений уровень достоверности принимался с учетом поправки Бонферрони, в зависимости от количества сравниваемых пар групп.

Для определения связей между изменениями газообмена и исходными параметрами внешнего дыхания, а также изменениями вентиляции проводили корреляционный анализ по методу Спирмена и Пирсона. Значения с $p < 0,05$ принимались как статистически значимые.

2.6. Безопасность проведенных исследований

Исследование проведено без риска для здоровья людей с соблюдением всех принципов гуманности и этических норм (Хельсинская декларация, (JMA Global Health Committee, 2014)) и одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИФФМ.

ГЛАВА 3. Функция внешнего дыхания обследованных в исходном состоянии в условиях нормоксии

Для изучения функции внешнего дыхания у лиц обследованных контингентов (здоровых, горных туристов и больных с клиническими признаками хронической дыхательной недостаточностью) был проведен анализ показателей аппарата внешнего дыхания, а также параметров легочного газообмена и вентиляции в исходном состоянии покоя при дыхании атмосферным воздухом. Основные показатели функции внешнего дыхания, полученные при спирометрии, рассчитывались в процентном соотношении к европейским должным величинам, вычисленным для средних значений физиологических величин (пол, возраст, рост).

3.1. Антропометрия и возраст обследованных контингентов

Исходный анализ антропометрических данных (табл. 3.1) показал во всех трех группах нормальное распределение данных, за исключением индекса Кетле в группе здоровых. В связи с этим для выявления группового отличия к данному параметру была применена непараметрическая статистика. Сравнение группы здоровых и пациентов с дыхательной недостаточностью выявило их достоверные отличия по возрасту, массе тела, и индексу Кетле. По росту и тощей массе тела эти группы достоверно не различались. Сравнение группы горных туристов и пациентов с дыхательной недостаточностью выявило их достоверные отличия по возрасту, росту, массе тела, и индексу Кетле. По тощей массе тела эти группы достоверно не различались. Сравнение группы здоровых и горных туристов по всем показателям антропометрии не выявило достоверных различий. Таким образом, все три группы достоверно не отличаются друг от друга только по тощей массе тела.

Антропометрические данные группы здоровых испытуемых проходивших исследование воздействия дополнительного сопротивления дыханию при непрерывной записи в течение 21 минуты представлены в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.

Показатели антропометрии трех групп обследованных с результатами их группового сравнения, $M \pm SD$, $n = 44$

Показатели	Здоровые, $n= 14$	Пациенты, $n= 21$	Горные туристы, $n = 9$
Возраст, лет	$34,6 \pm 8,48$	$59,0 \pm 11,5^*$	$28,4 \pm 10,4\#$
Рост, см	$169,7 \pm 9,92$	$166,4 \pm 8,84$	$177,3 \pm 7,31\#$
Масса тела, кг	$67,3 \pm 17,9$	$83,0 \pm 13,6^*$	$69,5 \pm 7,08\#$
Тощая масса тела, кг	$50,5 \pm 13,4$	$54,2 \pm 9,11$	$58,8 \pm 8,47$
Индекс Кетле	$23,3 \pm 4,25$	$30,1 \pm 5,44^*$	$22,3 \pm 2,12\#$

Примечание – * - достоверно отличие между пациентами и группой здоровых - $p < 0,01$;
- достоверно отличие между пациентами и группой горных туристов - $p < 0,01$;

Таблица 3.1.1

Показатели антропометрии группы здоровых испытуемых, обследованных при непрерывной записи газообмена в течение 21 минуты (с ДС и без ДС).

Показатели	Здоровые, $M \pm SD$, $n= 8$
Возраст, лет	$46,3 \pm 11,41$
Рост, см	$170,5 \pm 11,46$
Масса тела, кг	$71,2 \pm 12,41$
Тощая масса тела, кг	$52,6 \pm 11,56$
Индекс Кетле	$24,2 \pm 3,21$

3.2. Результаты спирометрии и диффузионной способности легких

В группе здоровых исходные значения спирометрии соответствуют должным значениям и отражают состояние нормы (табл. 3.2). Обращает внимание тенденция к увеличению анатомических параметров аппарата внешнего дыхания (ЖЕЛ, РОвыд, ФЖЕЛ), однако скоростные показатели форсированного выдоха остаются в пределах нормы.

В группе больных (табл. 3.3) должные значения ЖЕЛ и ФЖЕЛ полностью соответствуют норме, однако $ОФВ_1$ и скоростные показатели форсированного выдоха снижены. При этом средние значения $ОФВ_1$ остаются на нижней границе нормы, а показатели $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ в 2 раза ниже должной величины, что

является признаком нарушения бронхиальной проходимости у обследованных больных. Это вполне соответствует клинической характеристике обследованных больных, у которых основное заболевание в стадии ремиссии (на момент обследования) сопровождается хронической дыхательной недостаточностью 1 степени.

Таблица 3.2.

Показатели спирометрии в абсолютных значениях и в сравнении с должными величинами (ECCS) у группы здоровых людей, $M \pm SD$, $n=14$

Показатели внешнего дыхания	Здоровые обследуемые	
	исходные значения	в % к должным
ЖЕЛ (л)	$4,48 \pm 1,11$	$108 \pm 15,3$
РОВЫД (л)	$1,49 \pm 0,41$	$114 \pm 29,3$
ФЖЕЛ (л)	$4,30 \pm 1,07$	$106 \pm 16,4$
ОФВ ₁ (л)	$3,44 \pm 0,85$	$100 \pm 15,0$
Индекс Тиффно (%)	$77,2 \pm 7,61$	$94,1 \pm 7,96$
ПОСВЫД (л/сек)	$7,25 \pm 2,29$	$90,8 \pm 15,4$
МОС ₂₅ (л/сек)	$5,85 \pm 1,82$	$85,6 \pm 18,6$
МОС ₅₀ (л/сек)	$3,51 \pm 1,22$	$74,3 \pm 23,6$
МОС ₇₅ (л/сек)	$1,53 \pm 0,92$	$70,9 \pm 38,7$

Таблица 3.3

Показатели функции внешнего дыхания в группе больных.

Показатели внешнего дыхания	Больные $M \pm SD$, $n=21$	
	исходные значения	в % к должным
ЖЕЛ (л)	$3,51 \pm 1,21$	$100 \pm 20,7$
РОВЫД (л)	$0,73 \pm 0,42$	$73,2 \pm 37,5$
ФЖЕЛ (л)	$3,25 \pm 1,16$	$96,1 \pm 21,9$
ОФВ ₁ (л)	$2,41 \pm 0,86$	$88,0 \pm 20,5$
Индекс Тиффно (%)	$69,0 \pm 11,2$	$89,7 \pm 15,0$
ПОСВЫД (л/сек)	$6,52 \pm 2,36$	$91,5 \pm 26,4$
МОС ₂₅ (л/сек)	$5,15 \pm 2,42$	$82,0 \pm 35,0$
МОС ₅₀ (л/сек)	$2,30 \pm 1,31$	$57,3 \pm 31,0$
МОС ₇₅ (л/сек)	$0,59 \pm 0,41$	$41,5 \pm 26,6$

В группе горных туристов (табл. 3.4) как анатомические параметры аппарата внешнего дыхания (ЖЕЛ, РОВЫД, ФЖЕЛ), так и скоростные показатели форсированного выдоха достоверно выше должных величин (Шишкин Г.С., 2007; Altalag A. et al., 2009). Полученные данные соответствуют общеизвестной

особенности гипертрофии аппарата внешнего дыхания у спортсменов, адаптированных к длительным нагрузкам на систему транспорта кислорода (Коц, 1998).

Таблица 3.4

Показатели функции внешнего дыхания у группы горных туристов.

Показатели внешнего дыхания	Группа горных туристов $M \pm SD$, $n = 9$	
	исходные значения	в % к должным
ЖЕЛ (л)	$5,82 \pm 1,08$	$117 \pm 15,5$
РОВЫД (л)	$2,06 \pm 0,59$	$135 \pm 30,2$
ФЖЕЛ (л)	$5,68 \pm 0,87$	$118 \pm 11,1$
ОФВ ₁ (л)	$4,80 \pm 1,00$	$119 \pm 22,5$
Индекс Тиффно (%)	$82,1 \pm 6,36$	$100 \pm 7,86$
ПОСВЫД (л/сек)	$9,95 \pm 2,34$	$111 \pm 21,0$
МОС ₂₅ (л/сек)	$8,15 \pm 2,57$	$105 \pm 30,2$
МОС ₅₀ (л/сек)	$5,90 \pm 1,98$	$113 \pm 37,5$
МОС ₇₅ (л/сек)	$2,52 \pm 0,97$	$105 \pm 38,9$

Для того чтобы определить различия в исходном состоянии дыхательной системы был проведен сравнительный анализ показателей внешней функции дыхания группы больных, здоровых и горных туристов. Данные обрабатывались с помощью непараметрических методов. При статистическом анализе с использованием критериев Краскелла- Уоллиса (табл. 3.5) для всех трех групп для показателей ЖЕЛ, индекса Тиффно, ПОС, МОС₂₅ не было выявлено различий и в дальнейшем они как достоверные не рассматривались. Для парных сравнений использовался метод Манна- Уитни с поправкой Бонферрони ($p < 0,016$).

Таблица 3.5

Результаты общего сравнения показателей внешнего дыхания трех групп обследованных ($n=44$)

Kruskal-Wallis ANOVA	Показатели внешнего дыхания				
	ЖЕЛ (л)	РОВЫД (л)	ФЖЕЛ (л)	ОФВ ₁ (л)	Индекс Тиффно (%)
	$p = 0,161$	$p = 0,000$	$p = 0,016$	$p = 0,004$	$p = 0,081$

Kruskal-Wallis ANOVA	ПОСВЫД (л/сек)	МОС ₂₅ (л/сек)	МОС ₅₀ (л/сек)	МОС ₇₅ (л/сек)
		$p = 0,066$	$p = 0,198$	$p = 0,001$

Сравнение группы больных и группы здоровых, по показателям спирометрии (табл. 3.6), выявило у больных снижение функции внешнего дыхания. Достоверные отличия обнаружены в показателях резервного объема выдоха (РОВыд.) ($p=0,0028$) и мгновенной объемной скорости выдоха 75% ФЖЕЛ ($МОС_{75} \%$) ($p=0,0104$). $МОС_{50} \%$ показал тенденцию к снижению ($p=0,06$). Показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) показали недостоверное снижение.

Таблица 3.6

Результаты сравнения показателей внешнего дыхания группы здоровых и больных

Показатели % к должным	Здоровые n= 14		Больные n= 21		Mann-Whitney
	Median	Quartile Lower / Upper	Median	Quartile Lower / Upper	
ЖЕЛ	109,0	98,2 / 117,0	106,4	92,2 / 112,3	0,3288
РОВыд	117,4	109,0 / 129,3	69,8	41,3 / 106,3	0,0028
ФЖЕЛ	106,9	97,4 / 118,9	96,1	90,9 / 111,0	0,2007
ОФВ ₁	99,8	86,1 / 118,6	92,1	82,1 / 102,7	0,0989
Индекс Тиффно	93,5	89,0 / 97,4	90,7	80,2 / 98,3	0,3372
ПОСвыд	85,8	77,0 / 104,4	96,5	65,0 / 112,4	0,8928
МОС ₂₅	86,9	67,7 / 96,5	74,7	59,6 / 107,0	0,8136
МОС ₅₀	75,1	55,5 / 87,4	48,7	39,5 / 77,9	0,0664
МОС ₇₅	63,6	41,0 / 96,2	36,2	25,6 / 49,2	0,0104

Сравнение группы здоровых и группы горных туристов, по показателям спирометрии (табл. 3.7), выявило у последних повышенные показатели. Достоверные отличия не были обнаружены, однако показатели мгновенной объемной скорости выдоха 75% ФЖЕЛ ($МОС_{75} \%$) ($p=0,0438$), $МОС_{50} \%$ ($p=0,0197$), ПОС выдоха ($p=0,0166$), а так же форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ($p<0,0889$) и объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) ($p=0,0777$) показали тенденцию к увеличению. Резервный объема выдоха (РОВыд.), несмотря на большую величину, значимо не отличался.

Таблица 3.7

Результаты сравнения показателей внешнего дыхания группы здоровых и горных туристов

Показатели % к должным	Здоровые n= 14		Горные туристы, n= 9		Mann-Whitney
	Median	Quartile Lower / Upper	Median	Quartile Lower / Upper	
ЖЕЛ	109,0	98,2 / 117,0	114,0	107,1 / 119,0	0,2986
РОВЫД	117,4	109,0 / 129,3	136,5	107,2 / 151,4	0,1928
ФЖЕЛ	106,9	97,4 / 118,9	117,0	110,1 / 121,1	0,0889
ОФВ ₁	99,8	86,1 / 118,6	115,2	106,0 / 128,4	0,0777
Индекс Тиффно	93,5	89,0 / 97,4	102,2	93,8 / 104,6	0,1227
ПОСВЫД	85,8	77,0 / 104,4	114,7	91,7 / 126,4	0,0166
МОС ₂₅	86,9	67,7 / 96,5	101,2	83,5 / 130,5	0,1152
МОС ₅₀	75,1	55,5 / 87,4	109,7	80,0 / 150,0	0,0197
МОС ₇₅	63,6	41,0 / 96,2	84,5	78,5 / 123,3	0,0438

Сравнение группы больных и группы горных туристов (табл. 3.8), выявило значительные различия по всем рассматриваемым показателям.

Таблица 3.8

Результаты сравнения показателей внешнего дыхания больных и группы горных туристов

Показатели % к должным	Горные туристы, n= 9		Больные n= 21		Mann-Whitney
	Median	Quartile Lower / Upper	Median	Quartile Lower / Upper	
ЖЕЛ	114,0	107,1 / 119,0	106,4	92,2 / 112,3	0,0668
РОВЫД	136,5	107,2 / 151,4	69,8	41,3 / 106,3	0,0008
ФЖЕЛ	117,0	110,1 / 121,1	96,1	90,9 / 111,0	0,0053
ОФВ ₁	115,2	106,0 / 128,4	92,1	82,1 / 102,7	0,0014
Индекс Тиффно	102,2	93,8 / 104,6	90,7	80,2 / 98,3	0,0353
ПОСВЫД	114,7	91,7 / 126,4	96,5	65,0 / 112,4	0,0603
МОС ₂₅	101,2	83,5 / 130,5	74,7	59,6 / 107,0	0,0985
МОС ₅₀	109,7	80,0 / 150,0	48,7	39,5 / 77,9	0,0012
МОС ₇₅	84,5	78,5 / 123,3	36,2	25,6 / 49,2	0,0001

Достоверные отличия обнаружены в значениях резервного объема выдоха (РОВЫД.) ($p < 0,0008$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ($p = 0,0053$), форсированного объема выдоха за первую секунду (ОФВ₁) ($p = 0,0014$),

мгновенной объемной скорости выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀ %, p=0,0012) и мгновенной объемной скорости выдоха 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅ %, p=0,0001).

Таким образом, во всех трех группах функция внешнего дыхания по большинству показателей соответствует норме, исключение составляет мгновенная объемная скорость (МОС₅₀ и МОС₇₅) в группе пациентов с дыхательной недостаточностью, где она ниже нормативных значений. Групповые сравнения показали, что, несмотря на соответствие норме, функция внешнего дыхания прогрессивно меняется, и в группе горных туристов она максимально превышает референсные показатели.

Сравнение группы здоровых (суммарно тренированных и не тренированных) и больных (табл. 3.9) по диффузионной способности легких выявило их достоверное отличие, где оно было максимальным в группе здоровых, однако уровень этих значений, был в пределах нормативных величин (ECCS).

Таблица 3.9

Результаты сравнения показателей диффузионной способности легких у больных и группы здоровых

Показатели % к должным	Здоровые, n= 18		Больные n= 17		Mann-Whitney
	Median	Quartile Lower / Upper	Median	Quartile Lower / Upper	
DLCO (mM/min/kPa)%	108,5	97,0 128,0	80,0	71,0 98,0	0,0031

3.3. Показатели газообмена легких и ЧСС

В среднем исходные показатели (табл. 3.10) всех трех обследованных групп не выходят за границы нормы, однако имеющиеся различия между ними в дальнейшем были проанализированы.

Был проведен сравнительный анализ исходных показателей газообмена легких и системы кровообращения группы больных, здоровых и горных туристов (табл. 3.11). Данные обрабатывались с помощью непараметрических (критериев) методов. В общем статистическом анализе Краскелла- Уоллиса для трех групп показатели PO_2 и BCO_2 на тощую массу тела, DO , $PetO_2$, ЧСС различий не

показали. Для парных сравнений использовался метод Манна-Уитни с поправкой Бонферрони ($p < 0,016$).

Таблица 3.10

Показатели газообмена легких и ЧСС трех обследованных групп

Показатели	Исходная нормоксия		
	Здоровые (M ± SD), n= 14	Больные (M ± SD), n= 21	Горные туристы (M ± SD), n= 9
ПО ₂ /кг, мл/мин	3,41 ± 0,52	3,25 ± 0,46	4,22 ± 0,44
ПО ₂ на тощую массу	4,54 ± 0,57	5,18 ± 1,21	5,10 ± 0,66
ВСО ₂ /кг, мл/мин	3,01 ± 0,51	2,95 ± 0,58	3,47 ± 0,44
ВСО ₂ на тощую массу	4,01 ± 0,64	4,52 ± 0,96	4,19 ± 0,6
КИО ₂	36,71 ± 3,77	35,28 ± 4,78	43,01 ± 4,43
ДК	0,88 ± 0,06	0,88 ± 0,06	0,82 ± 0,04
МОД, л/мин	7,46 ± 1,26	9,43 ± 2,02	8,42 ± 1,41
ЧД в мин.	12,5 ± 2,03	17,14 ± 5,70	12,33 ± 4,21
ДО, мл	601,8 ± 133,9	587,0 ± 144,9	775,4 ± 308,1
PetO ₂ , мм рт. ст.	104,2 ± 2,6	106,2 ± 5,1	103,1 ± 4,1
PetCO ₂ , мм рт. ст.	35,2 ± 2,9	35,4 ± 3,7	38,1 ± 1,3
SpO ₂ , %	97,9 ± 0,8	96,7 ± 1,3	97,2 ± 1,0
ЧСС, сокр. в мин.	75,3 ± 8,0	72,9 ± 8,7	68,9 ± 11,5

Таблица 3.11

Результаты общего сравнения показателей газообмена легких и ЧСС трех групп обследованных (n=44)

Kruskal-Wallis ANOVA test	Показатели внешнего дыхания						
	ПО ₂ /кг, мл/мин	ПО ₂ на тощую массу	ВСО ₂ /кг, мл/мин	ВСО ₂ на тощую массу	КИО ₂	ДК	МОД, л/мин
	p =0,000	p =0,117	p =0,038	p =0,296	p =0,001	p =0,038	p =0,023
Kruskal-Wallis ANOVA test	ЧД в мин.	ДО, мл	PetO ₂ , мм рт. ст.	PetCO ₂ , мм рт. ст.	SpO ₂ , %	ЧСС, сокр. в мин.	
	p =0,005	p =0,219	p =0,169	p =0,014	p =0,013	p =0,384	

Исходные показатели у здоровых и больных людей (табл. 3.12) по потреблению кислорода и выделению CO_2 , как на кг массы тела, так и на тощую массу тела достоверно не отличались.

Таблица 3.12

Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС группы здоровых и больных

Показатели % к должным	Здоровые n= 14		Больные n= 21		Mann-Whitney
	Median	Quartile Lower / Upper	Median	Quartile Lower / Upper	
PO_2 /кг, мл/мин	3,45	3,10 / 3,80	3,30	2,90 / 3,40	0,3372
PO_2 на тощую массу	4,61	3,98 / 5,06	4,97	4,38 / 5,25	0,0922
VCO_2 /кг,мл/мин	3,24	2,55 / 3,35	2,87	2,53 / 3,18	0,5006
VCO_2 на тощую массу	3,99	3,56 / 4,56	4,28	3,78 / 4,87	0,1297
КИО_2	37,5	35,0 / 38,8	35,6	33,0 / 38,5	0,2965
ДК	0,88	0,82 / 0,93	0,88	0,85 / 0,92	0,8928
МОД, л/мин	7,50	6,40 / 8,50	8,90	8,00 / 10,9	0,0090
ЧД в мин.	12,0	12,0 / 14,0	16,0	13,0 / 19,0	0,0023
ДО, мл	554,5	503,0 / 746,0	588,0	488,0 / 690,0	0,7490
PetO_2 , мм рт. ст.	104,5	102,8 / 107,0	105,5	102,4 / 109,1	0,3722
PetCO_2 , мм рт. ст.	35,3	34,6 / 36,9	35,4	32,7 / 37,6	0,8398
SpO_2 , %	98,0	97,5 / 98,5	96,6	96,0 / 97,6	0,0049
ЧСС, сокр. в мин.	74,5	70,4 / 83,7	74,7	68,3 / 78,3	0,5670

У больных на килограмм массы тела оно было несколько ниже, а в пересчете на тощую массу тела несколько выше. Коэффициент использования кислорода (КИО_2) у больных людей был ниже чем у здоровых и находился на границе нормы (35,6). Показатели дыхательного коэффициента практически не отличались. МОД показал у больных достоверно большую исходную вентиляцию ($p=0,009$). Частота дыхания так же изначально была у больных достоверно выше ($p=0,0023$). Глубина дыхания различий не показала. Парциальное давление кислорода в конечной порции выдоха и PetCO_2 так же значимо не отличались. Сатурация у больных была достоверно ниже (96,6 при $p=0,0049$). Частота сердечных сокращений у здоровых и больных существенно не отличалась.

Сравнение исходных показателей здоровых и горных туристов (табл. 3.13) показало, что потребление кислорода у горных туристов на общую массу тела достоверно выше ($p=0,009$), однако в пересчете на тощую массу тела данное различие исчезает.

Таблица 3.13

Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС группы здоровых и горных туристов

Показатели % к должным	Здоровые n= 14		Горные туристы, n= 9		Mann-Whitney
	Median	Quartile Lower / Upper	Median	Quartile Lower / Upper	
ПО ₂ /кг, мл/мин	3,45	3,10 / 3,80	4,30	3,80 / 4,70	0,0025
ПО ₂ на тощую массу	4,61	3,98 / 5,06	4,87	4,81 / 5,44	0,0587
ВСО ₂ /кг, мл/мин	3,24	2,55 / 3,35	3,48	3,05 / 3,63	0,0587
ВСО ₂ на тощую массу	3,99	3,56 / 4,56	3,98	3,83 / 4,66	0,3778
КИО ₂	37,5	35,0 / 38,8	43,7	39,0 / 44,6	0,0056
ДК	0,88	0,82 / 0,93	0,81	0,81 / 0,84	0,0348
МОД, л/мин	7,50	6,40 / 8,50	8,10	7,50 / 9,50	0,1473
ЧД в мин.	12,0	12,0 / 14,0	13,0	9,00 / 15,0	0,8748
ДО, мл	554,5	503,0 / 746,0	628,0	564,0 / 988,0	0,1014
PetO ₂ , мм рт. ст.	104,5	102,8 / 107,0	103,0	100,1 / 103,4	0,1858
PetCO ₂ , мм рт. ст.	35,3	34,6 / 36,9	38,6	37,8 / 39,0	0,0074
SpO ₂ , %	98,0	97,5 / 98,5	97,1	96,6 / 97,2	0,0889
ЧСС, сокр. в мин.	74,5	70,4 / 83,7	64,6	58,4 / 79,7	0,1473

Выделение СО₂, как на кг массы тела, так и на тощую массу тела достоверно не отличается. Коэффициент использования кислорода у горных туристов был значительно выше нормы (43,7) и достоверно отличался от (КИО₂) здоровых людей ($p=0,0056$). Показатели дыхательного коэффициента у горных туристов выявили тенденцию к снижению ($p=0,034$). МОД, частота дыхания и глубина дыхания у горных туристов хоть и были несколько выше, но достоверно не отличались. Сатурация, частота сердечных сокращений и парциальное давление кислорода в конечной порции выдоха значимо не отличались, а PetCO₂ при этом, у горных туристов был достоверно выше ($p=0,0074$).

Сравнение исходных показателей горных туристов и больных (табл. 3.14) показало более значительную разницу.

Таблица 3.14

Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС группы горных туристов и больных

Показатели % к должным	Горные туристы, n= 9		Больные n= 21		Mann-Whitney
	Median	Quartile Lower / Upper	Median	Quartile Lower / Upper	
ПО ₂ /кг, мл/мин	4,30	3,80 / 4,70	3,30	2,90 / 3,40	0,0001
ПО ₂ на тощую массу	4,87	4,81 / 5,44	4,97	4,38 / 5,25	0,6672
ВСО ₂ /кг,мл/мин	3,48	3,05 / 3,63	2,87	2,53 / 3,18	0,0128
ВСО ₂ на тощую массу	3,98	3,83 / 4,66	4,28	3,78 / 4,87	0,6027
КИО ₂	43,7	39,0 / 44,6	35,6	33,0 / 38,5	0,0005
ДК	0,81	0,81 / 0,84	0,88	0,85 / 0,92	0,0145
МОД, л/мин	8,10	7,50 / 9,50	8,90	8,00 / 10,9	0,2217
ЧД в мин.	13,0	9,00 / 15,0	16,0	13,0 / 19,0	0,0334
ДО, мл	628,0	564,0 / 988,0	588,0	488,0 / 690,0	0,1294
PetO ₂ , мм рт. ст.	103,0	100,1 / 103,4	105,5	102,4 / 109,1	0,0854
PetCO ₂ , мм рт. ст.	38,6	37,8 / 39,0	35,4	32,7 / 37,6	0,0092
SpO ₂ , %	97,1	96,6 / 97,2	96,6	96,0 / 97,6	0,2774
ЧСС, сокр. в мин.	64,6	58,4 / 79,7	74,7	68,3 / 78,3	0,3775

Потребление кислорода и выделение СО₂ у больных на общую массу тела было достоверно ниже ($p=0,0001$ и $p=0,012$), однако в пересчете на тощую массу тела данное различие исчезало. Коэффициент использования кислорода у больных был достоверно ниже ($p=0,0005$), а дыхательный коэффициент достоверно выше ($p=0,014$). МОД и глубина дыхания достоверно не отличались, а частота дыхания показала у больных тенденцию к увеличению ($p=0,033$). Сатурация, частота сердечных сокращений и парциальное давление кислорода в конечной порции выдоха значимо не отличались, а PetCO₂ у больных был достоверно ниже ($p=0,0092$).

Таким образом, система транспорта кислорода различается в группах по ряду показателей, которые закономерно отражают особенности функционального состояния обследованных. При сравнении со здоровыми группа горных туристов

отличается повышенными показателями спирометрии и увеличенной эффективностью вентиляции (повышенный КИО₂). Больные от здоровых отличаются снижением показателей бронхиальной проходимости, что отражается в достоверно большей легочной вентиляции за счет увеличения ЧД. При этом, если судить по насыщению крови кислородом, эффективность вентиляции у больных ниже.

3.4. Показатели паттерна дыхания, вентиляции и энергозатрат

В состоянии исходной нормоксии (табл. 3.15) между группой здоровых и горных туристов наблюдается тенденция отличия в минутной альвеолярной вентиляции (МАВ), которая у последних выше. Больные и здоровые отличаются достоверно по показателям длительности экспираторной фазы (Твд.), времени общего дыхательного цикла (Тобщ.), которые были ниже у больных и вентиляторных показателей мертвого пространства (МВМП), альвеолярной вентиляции (МАВ), которые были у больных выше. Горные туристы от больных достоверно отличались более длительным выдохом и меньшей вентиляцией мертвого пространства, в дыхательном цикле наблюдалась тенденция его увеличения у горных туристов.

Таблица 3.15

Результаты сравнения функциональных показателей дыхательного цикла, при нормоксии исходно у здоровых, больных и горных туристов

Показатели	Нормоксия исходно, Mann-Whitney U Test											
	Здоровые			Больные			Горные туристы			Значимость различий между группами		
	1 (n= 14)			2 (n= 21)			3 (n= 9)					
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile		p<		
	Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.	1-2	2-3	1-3	
Твд., сек	3,34	3,12	3,78	2,39	2,11	2,92	3,28	2,36	4,24	0,000	0,013	0,975
Твд., сек	1,46	1,27	1,64	1,35	1,10	1,68	1,46	1,33	1,50	0,409	0,556	0,777
Тобщ., сек	4,91	4,50	5,21	3,80	3,12	4,82	4,62	3,86	5,79	0,002	0,078	0,682
ФМП, мл	129,5	108,0	158,0	144,0	98,0	170,0	131,0	116,0	159,0	0,391	0,982	0,614
МВМП, л/мин	1,61	1,34	1,68	2,03	1,84	2,99	1,78	1,28	2,00	0,001	0,046	0,361
МАВ, л/мин	5,75	4,87	6,80	6,76	6,16	8,10	6,40	5,70	7,51	0,018	0,526	0,055

Исходно по показателям уровня энерготрат (ЭТ) (табл. 3.16) группы горных туристов и больных не различались, при этом в группе здоровых показатели энергообмена были достоверно ниже.

Таблица 3.16

Результаты сравнения показателей энерготрат при нормоксии исходно у здоровых, больных и горных туристов, ANOVA

Показатели	Здоровые	Больные	Горные туристы	Значимость различий между группами p<		
	1 (n= 14)	2 (n= 21)	3 (n= 9)	1-2	2-3	1-3
	Исходная нормоксия					
ЭТ(ккал/5мин)	5,45 ± 1,18	6,60 ± 1,46	7,08 ± 0,99	0,020	0,379	0,378

ГЛАВА 4. Функциональные реакции системы транспорта кислорода на дыхательные пробы

Был проведен сравнительный анализ функциональных показателей дыхательного цикла, показателей газообмена легких, энергопотребления и системы кровообращения группы больных, здоровых и горных туристов с дыхательными пробами при нормоксии, нормоксии и дополнительном сопротивлении дыханию (ДС), ДС и гипоксии, ДС и гипероксии (табл. 4.1). Данные обрабатывались с помощью непараметрических (критериев) методов.

Таблица 4.1

Результаты общего сравнения показателей газообмена легких и ЧСС трех групп, обследованных с дыхательными пробами (n=44)

Показатели	Friedman ANOVA, достоверность отличия, зависимые сравнения.		
	Нормоксия, нормоксия +ДС, гипоксия, гипероксия, (4 состояния).		
	Здоровые, n= 14	Больные, n= 21	Горные туристы, n= 9
ПО ₂ /кг, мл/мин	p = ,00000	p = ,00000	p = ,00506
ПО ₂ на тощую массу	p = ,00000	p = ,00000	p = ,00342
ВСО ₂ /кг,мл/мин	p = ,00000	p = ,00000	p = ,00160
ВСО ₂ на тощую массу	p = ,00000	p = ,00000	p = ,00160
КИО ₂	p = ,00000	p = ,00000	p = ,00062
ДК	p = ,00001	p = ,00000	p = ,00058
МОД, л/мин	p = ,58025	p = ,01200	p = ,00763
ЧД в мин.	p = ,10164	p = ,32076	p = ,11813
ДО, мл	p = ,00251	p = ,23523	p = ,01326
PetO ₂ , мм рт. ст.	p = ,00000	p = ,00000	p = ,00002
PetCO ₂ , мм рт. ст.	p = ,03821	p = ,00000	p = ,13666
SpO ₂ , %	p = ,00000	p = ,00000	p = ,00002
ЧСС, сокр. в мин.	p = ,01143	p = ,00241	p = ,00716

Для каждой из групп был проведен предварительный анализ ANOVA Фридмана для четырех последовательных значений дыхательных проб. В группе

здоровых показатели минутного объема дыхания (МОД), частоты дыхания (ЧД) достоверно в пробах не отличались. В группе пациентов с дыхательной недостаточностью достоверно в пробах не отличались показатели частоты дыхания (ЧД), дыхательного объема (ДО). В группе горных туристов достоверно в пробах не отличались показатели частоты дыхания (ЧД), парциального давления углекислого газа ($P_{et}CO_2$). В дальнейшем данные показатели, их достоверность отличия, для анализа каждой из групп отдельно не рассматривались. Для парных сравнений использовался тест Вилкоксона с поправкой Бонферрони ($p < 0,0083$) для шести парных сравнений.

Был проведен сравнительный анализ функциональных показателей дыхательного цикла и непрямой калориметрии у группы больных, здоровых и горных туристов с дыхательными пробами при нормоксии исходно и нормоксии с дополнительным сопротивлением дыханию (ДС) (табл. 4.12 - 4.15).

4.1. Группа здоровых испытуемых

Действие дополнительного сопротивления дыханию.

В нашем исследовании у здоровых людей воздействие дополнительным сопротивлением (табл. 4.2) приводило к достоверному ($p = 0,0014$) снижению потребления кислорода, как на кг массы тела, так и на тощую массу тела. Выделение CO_2 достоверно изменялось и также в сторону понижения ($p = 0,0009$). Коэффициент использования кислорода (KIO_2) у здоровых людей достоверно снизился и стал меньше нормы (33,0). Дыхательный коэффициент при увеличенном дополнительном сопротивлении остался на прежнем уровне. Глубина дыхания значимо возросла и составила (639 мл). Парциальное давление кислорода в конечной порции выдоха ($P_{et}O_2$) незначительно, но достоверно снизилось, а ($P_{et}CO_2$) возросло. Сатурация и пульс значимой реакции не показали.

В ответ на ДС обнаружено пропорциональное снижение PO_2 и VC_{O_2} на общую и тощую массу тела с изменением паттерна дыхания (увеличение глубины ДО).

Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС в группе здоровых при нормоксии и дополнительном сопротивлении дыханию (ДС)

Показатели	Здоровые, n= 14, Т- критерий Вилкоксона									
	Нормоксия			Нормоксия + ДС			Реакция на ДС			p<
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile		
		Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.	
ПО ₂ /кг, мл/мин	3,45	3,10	3,80	3,15	2,80	3,40	-0,30	-0,50	-0,20	
ПО ₂ на тощ. м.	4,61	3,98	5,06	4,12	3,69	4,34	-0,39	-0,71	-0,20	0,001
ВСО ₂ /кг,мл/мин	3,24	2,55	3,35	2,76	2,38	3,01	-0,30	-0,55	-0,13	0,001
ВСО ₂ на тощ. м.	3,99	3,56	4,56	3,57	3,16	3,79	-0,37	-0,63	-0,17	0,001
КИО ₂	37,5	35,0	38,8	33,0	30,1	34,8	-4,64	-5,38	-1,99	0,001
ДК	0,88	0,82	0,93	0,87	0,82	0,93	-0,00	-0,03	0,02	0,675
МОД, л/мин	7,50	6,40	8,50	7,15	6,80	8,50	0,10	-0,30	0,60	0,414
ЧД в мин.	12,0	12,0	14,0	12,0	11,0	13,0	-0,50	-2,00	0,00	0,029
ДО, мл	554,5	503,0	746,0	639,0	553,0	722,0	76,5	51,0	121,0	0,008
PetO ₂ , мм рт. ст.	104,5	102,8	107,0	102,6	100,9	104,8	-1,90	-2,81	-0,61	0,006
PetCO ₂ ,мм рт.ст.	35,3	34,6	36,9	36,5	35,2	37,4	0,91	0,38	1,44	0,005
SpO ₂ , %	98,0	97,5	98,5	98,0	97,3	98,5	0,00	0,00	0,10	0,866
ЧСС, сокр. мин.	74,5	70,4	83,7	73,5	70,0	80,0	-0,15	-1,27	1,00	0,638

Действие гипоксии и ДС

У здоровых людей воздействие гипоксической смесью в сочетании с дополнительным сопротивлением (табл. 4.3) приводило к достоверному ($p=0,001$) снижению потребления кислорода, как на кг массы тела, так и на тощую массу тела (табл. 2). Выделение CO₂ достоверно не изменялось. Глубина дыхания показала тенденцию к снижению ($p=0,04$). Коэффициент использования кислорода (КИО₂) у здоровых людей достоверно снизился и стал меньше нормы (31,0). Дыхательный коэффициент несколько увеличился за счет снижения ПО₂. Парциальное давление кислорода в конечной порции выдоха, и сатурация значительно снизились, а PetCO₂ и ЧСС не менялись.

Гипоксия приводит к снижению PO_2 и KIO_2 , однако BCO_2 не меняется, и ДК пропорционально растет, так же, снижается $PetO_2$ и сатурация. Имеется тенденция к снижению дыхательного объема.

Таблица 4.3

Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС в группе здоровых при дополнительном сопротивлении дыханию (ДС) и гипоксии 17 об.%

Показатели	Здоровые, n= 14, T- критерий Вилкоксона									
	Нормоксия + ДС			Гипоксия 17 об.% + ДС			Реакция на гипоксию			p<
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile		
		Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.	
PO_2 /кг, мл/мин	3,15	2,80	3,40	2,85	2,60	3,10	-0,25	-0,30	-0,20	0,001
PO_2 на тощ. м.	4,12	3,69	4,34	3,92	3,50	4,02	-0,31	-0,35	-0,27	0,001
BCO_2 /кг,мл/мин	2,76	2,38	3,01	2,72	2,38	2,90	-0,03	-0,09	0,02	0,300
BCO_2 на тощ. м.	3,57	3,16	3,79	3,58	3,17	3,91	-0,05	-0,13	0,02	0,272
KIO_2	33,0	30,1	34,8	31,0	27,8	32,4	-2,66	-3,38	-1,13	0,001
ДК	0,87	0,82	0,93	0,93	0,89	0,99	0,07	0,04	0,08	0,001
МОД, л/мин	7,15	6,80	8,50	6,90	6,70	8,60	-0,05	-0,30	0,20	0,388
ЧД в мин.	12,0	11,0	13,0	12,0	12,0	13,0	1,00	0,00	1,00	0,117
ДО, мл	639,0	553,0	722,0	581,0	515,0	716,0	-53,0	-101,	-1,00	0,041
$PetO_2$, мм рт. ст.	102,6	100,9	104,8	74,4	72,9	77,8	-29,5	-30,6	-28,8	0,001
$PetCO_2$,мм рт.ст.	36,5	35,2	37,4	36,0	35,4	38,4	-0,15	-0,61	0,53	0,875
SpO_2 , %	98,0	97,3	98,5	96,0	95,4	96,3	-2,28	-2,50	-1,60	0,001
ЧСС, сокр. мин.	73,5	70,0	80,0	74,4	71,4	79,8	0,07	-0,90	2,47	0,410

Действие гипероксии и ДС

Вдыхание гипероксической смеси (табл. 4.4) на скорость потребления кислорода, как на кг массы тела, так и на тощую массу тела, значимо не повлияло, в тоже время, приводило к достоверному ($p=0,0018$) снижению BCO_2 . Глубина дыхания показала тенденцию к снижению ($p=0,011$). Парциальное давление кислорода в конечной порции выдоха и сатурация значимо увеличились, $PetCO_2$ не изменился, а ЧСС показало тенденцию к снижению ($p=0,04$).

Гипероксия приводит к снижению VCO_2 , не меняя PO_2 . $PetO_2$ и сатурация увеличиваются, при этом, снижается ЧСС. ДО показывает тенденцию к снижению.

Таблица 4.4

Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС в группе здоровых при дополнительном сопротивлении дыханию (ДС) и гипероксии 24 об. %

Показатели	Здоровые, n= 14, T- критерий Вилкоксона									
	Нормоксия + ДС			Гипероксия 24 об.% + ДС			Реакция на гипероксию			p<
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile		
		Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.	
PO_2 /кг, мл/мин	3,15	2,80	3,40	3,10	2,80	3,20	-0,10	-0,10	0,00	0,289
PO_2 на тощ. м.	4,12	3,69	4,34	4,02	3,69	4,49	-0,10	-0,20	0,07	0,345
VCO_2 /кг,мл/мин	2,76	2,38	3,01	2,44	2,26	2,76	-0,18	-0,25	-0,07	0,002
VCO_2 на тощ. м.	3,57	3,16	3,79	3,30	2,87	3,66	-0,23	-0,36	-0,09	0,002
KIO_2	33,0	30,1	34,8	32,9	32,2	33,9	0,37	-0,93	0,81	0,683
ДК	0,87	0,82	0,93	0,82	0,79	0,86	-0,05	-0,07	0,00	0,013
МОД, л/мин	7,15	6,80	8,50	7,05	6,70	8,60	-0,10	-0,40	0,10	0,239
ЧД в мин.	12,0	11,0	13,0	12,0	12,0	14,0	1,00	0,00	2,00	0,083
ДО, мл	639,0	553,0	722,0	578,5	524,0	732,0	-47,5	-118,	-17,0	0,011
$PetO_2$, мм рт. ст.	102,6	100,9	104,8	127,1	125,2	132,5	25,4	24,4	32,7	0,001
$PetCO_2$,мм рт.ст.	36,5	35,2	37,4	35,9	35,2	38,1	-0,08	-0,46	0,61	0,807
SpO_2 , %	98,0	97,3	98,5	98,8	98,5	99,3	0,83	0,52	1,00	0,001
ЧСС, сокр. мин.	73,5	70,0	80,0	71,8	68,8	78,9	-0,93	-2,95	0,00	0,041

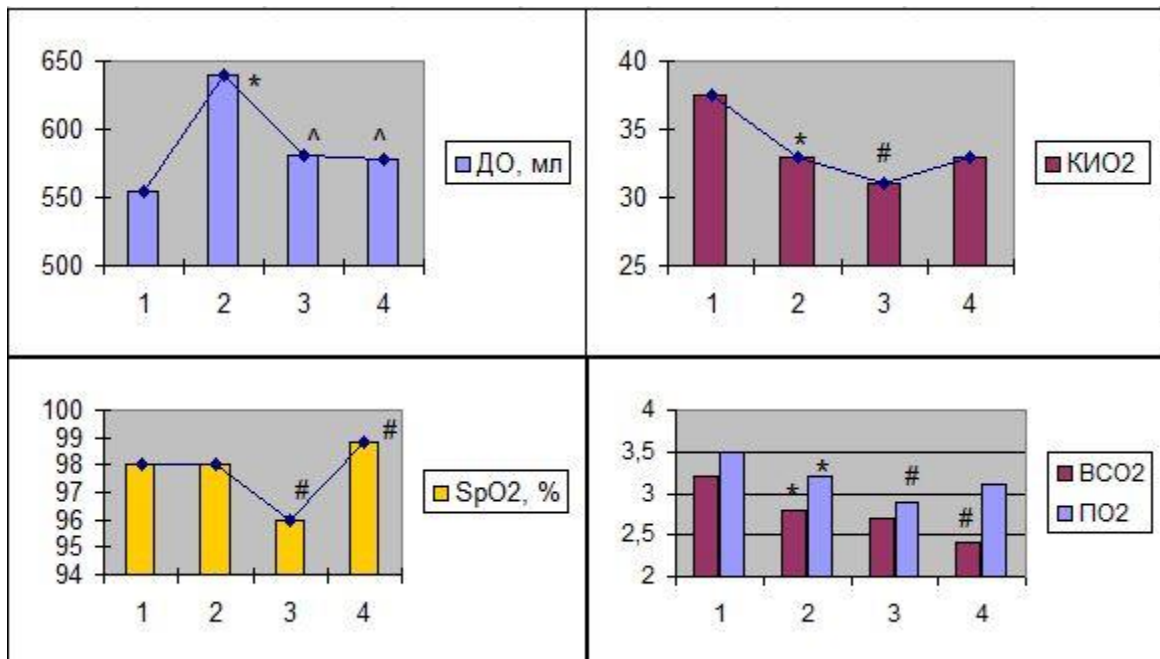
Заключение

Таким образом, у здоровых испытуемых в ответ на ДС в условиях нормоксии произошло заметное увеличение дыхательного объема с понижением интенсивности легочного газообмена и коэффициента использования кислорода, при этом сатурация не изменялась (рис. 4.1). Дополнительное действие гипоксии усилило реакцию снижения легочного газообмена, а гипероксия, по существу, ее не меняла. Реакция на ДС на фоне гипероксии проявилась в восстановлении показателей за исключением VCO_2 , который оставался пониженным в сравнении

с исходным уровнем. Необходимо заметить, что газообменная функция при всех воздействиях была полностью компенсирована – показатель SpO₂ варьировал в пределах нормы (96-99%).

Рисунок 4.1

Абсолютные значения параметров газообмена и вентиляции у **здоровых** в исходном состоянии (1), при действии ДС в условиях нормо- (2), гипо- (3) и гипероксии (4).



Примечание: *- достоверно отличие между исходным состоянием и ДС - $p < 0,0083$; ^ - тенденция отличия состояния ДС и ДС с гипоксией, гипероксией - $p < 0,05$; # - достоверно отличие состояния ДС и ДС с гипоксией, гипероксией - $p < 0,0083$.

4.2. Группа больных с ХЗЛ

Реакция на дополнительное сопротивление

В группе больных потребление кислорода и выделение CO₂ при дополнительном сопротивлении (табл. 4.5) достоверно ($p = 0,001$) снижалось, как на кг массы тела, так и на тощую массу тела. Изменения газообмена у больных привело к значительному падению КИО₂ (до 30,3).

Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС в группе больных при нормоксии и дополнительном сопротивлении дыханию (ДС)

Показатели	Больные, n= 21, T- критерий Вилкоксона									
	Нормоксия			Нормоксия + ДС			Реакция на ДС			p<
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile		
		Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.	
ПО ₂ /кг, мл/мин	3,30	2,90	3,40	2,70	2,50	2,90	-0,50	-0,70	-0,40	
ПО ₂ на тощ. м.	4,97	4,38	5,25	4,17	3,67	4,56	-0,78	-1,01	-0,58	0,001
ВСО ₂ /кг,мл/мин	2,87	2,53	3,18	2,39	2,04	2,67	-0,43	-0,64	-0,35	0,001
ВСО ₂ на тощ. м.	4,28	3,78	4,87	3,52	3,25	4,04	-0,66	-0,92	-0,49	0,001
КИО ₂	35,6	33,0	38,5	30,3	27,7	32,5	-4,98	-7,09	-3,47	0,001
ДК	0,88	0,85	0,92	0,90	0,84	0,91	0,00	-0,03	0,01	0,435
МОД, л/мин	8,90	8,00	10,9	9,20	7,90	9,90	-0,10	-1,00	0,30	0,341
ЧД в мин.	16,0	13,0	19,0	16,0	14,0	18,0	-1,00	-2,00	1,00	0,368
ДО, мл	588,0	488,0	690,0	572,0	503,0	686,0	11,0	-18,0	23,0	0,543
PetO ₂ , мм рт. ст.	105,5	102,4	109,1	104,2	101,2	107,2	-1,67	-2,81	-0,99	0,001
PetCO ₂ ,мм рт.ст.	35,4	32,7	37,6	37,2	34,6	38,7	1,14	0,53	1,9	0,001
SpO ₂ , %	96,6	96,0	97,6	96,4	96,0	97,3	-0,22	-0,45	0,00	0,031
ЧСС, сокр. мин.	74,7	68,3	78,3	73,0	69,1	78,1	0,36	-2,00	0,94	0,741

Что касается дыхательного коэффициента, вентиляции, частоты дыхания и его глубины, то они значимо не менялись. Достоверно снизилось парциальное давление кислорода, а (PetCO₂) возросло. Пульс (ЧСС) существенно не менялся. Показатели сатурация при ДС незначительно, но достоверно снизились. В ответ на дополнительное сопротивление обнаружилось значительное снижение показателей газообмена (ПО₂, ВСО₂, КИО₂), без изменения ДК и паттерна дыхания.

Реакция на гипоксию при ДС

В группе больных воздействие гипоксии с дополнительным сопротивлением (табл. 4.6) вызывает тенденцию к увеличению выделения углекислого газа, как на кг массы тела, так и на тощую массу тела, потребление кислорода, при этом, значимо не меняется.

Таблица 4.6

Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС в группе больных при дополнительном сопротивлении дыханию (ДС) и гипоксии 17 об.%

Показатели	Больные, n= 21, T- критерий Вилкоксона									
	Нормоксия + ДС			Гипоксия 17 об.% + ДС			Реакция на гипоксию			p<
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile		
		Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.	
ПО ₂ /кг, мл/мин	2,70	2,50	2,90	2,70	2,40	2,80	0,00	-0,10	0,00	0,222
ПО ₂ на тощ. м.	4,17	3,67	4,56	3,87	3,66	4,36	-0,09	-0,24	0,11	0,169
ВСО ₂ /кг,мл/мин	2,39	2,04	2,67	2,50	2,28	2,76	0,14	-0,03	0,22	0,027
ВСО ₂ на тощ. м.	3,52	3,25	4,04	3,74	3,46	4,24	0,20	-0,04	0,35	0,023
КИО ₂	30,3	27,7	32,5	27,1	25,5	28,5	-2,97	-3,85	-1,43	0,001
ДК	0,90	0,84	0,91	0,95	0,89	1,01	0,08	0,05	0,11	0,001
МОД, л/мин	9,20	7,90	9,90	9,50	8,70	10,8	0,60	0,20	0,90	0,001
ЧД в мин.	16,0	14,0	18,0	17,0	15,0	19,0	1,00	0,00	2,00	0,118
ДО, мл	572,0	503,0	686,0	597,0	461,0	712,0	-7,0	-37,0	17,0	0,531
PetO ₂ , мм рт. ст.	104,2	101,2	107,2	78,2	75,3	81,1	-27,1	-27,8	-26,2	0,001
PetCO ₂ ,мм рт.ст.	37,2	34,6	38,7	36,4	34,0	37,5	-1,06	-1,59	-0,68	0,001
SpO ₂ , %	96,4	96,0	97,3	94,2	93,0	95,0	-2,28	-2,50	-1,91	0,001
ЧСС, сокр. мин.	73,0	69,1	78,1	75,0	65,0	78,7	0,80	0,02	2,08	0,071

Изменения газообмена у больных приводит к значительному снижению КИО₂ (при гипоксии до 27,1), значение дыхательного коэффициента возрастает (p=0,0001). Дыхательный объем и частота дыхания при гипоксии изменяются незначительно, а вентиляция увеличивается достоверно. Парциальные давления в конечной порции выдоха O₂ и CO₂, а также сатурация достоверно снижаются. ЧСС достоверно не меняется. Реакция на гипоксию у больных приводит к увеличению выделения CO₂ при снижении PetCO₂. Потребление кислорода не меняется. МОД увеличивается, вероятно, за счет небольшого суммарного роста частоты и глубины дыхания. Сатурация снижается до 94,2.

Реакция на гипероксию при ДС

В группе больных воздействие гипероксии с дополнительным сопротивлением (табл. 4.7) вызывает тенденцию к снижению выделения углекислого газа, как на кг массы тела, так и на тощую массу тела, потребление кислорода значимо не меняется. Значение дыхательного коэффициента падает ($p=0,0023$). Что касается КИО₂, вентиляции, частоты дыхания и его глубины, то при гипероксии, они достоверно не менялись. Показатели парциального давления кислорода и сатурации достоверно возросли, а углекислого газа не изменились. Пульс достоверно снизился. При гипероксии выделение CO₂ снижается, при неизменном PetCO₂, PO₂ не меняется. Достоверно увеличивается сатурация и PetO₂, а снижается ЧСС. Параметры вентиляции значимо не изменяются.

Таблица 4.7
Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС в группе больных при дополнительном сопротивлении дыханию (ДС) и гипероксии 24 об.%

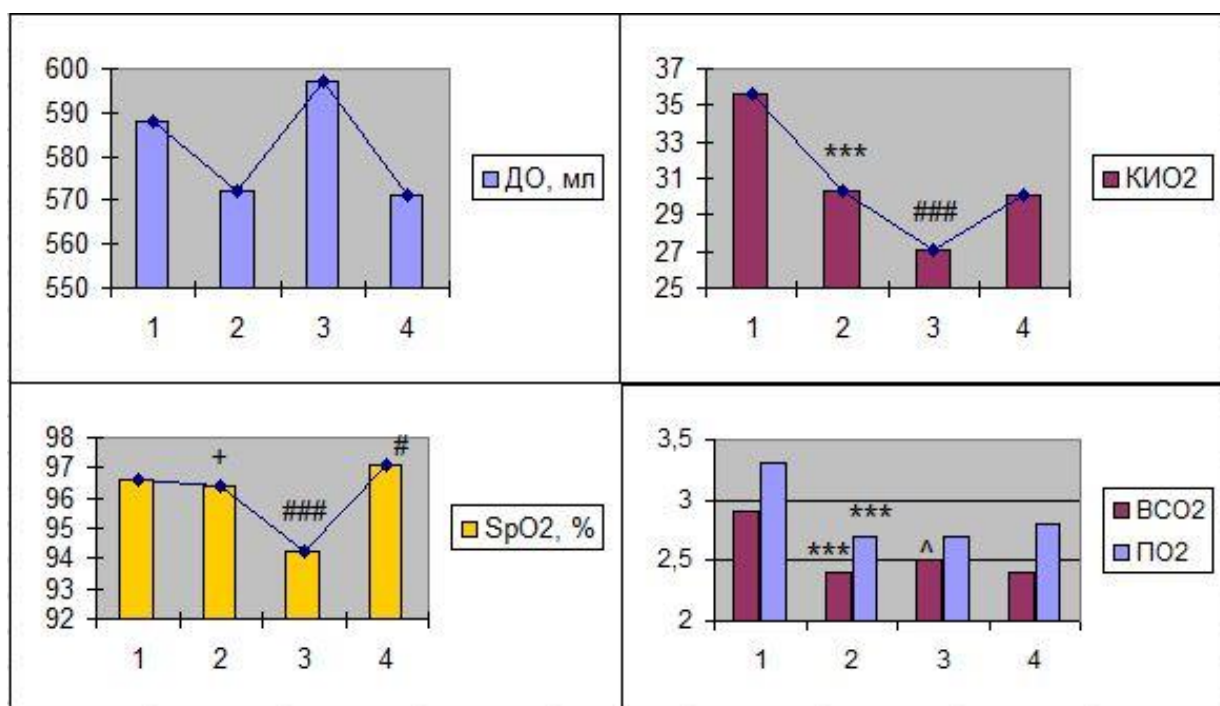
Показатели	Больные, n= 21, Т- критерий Вилкоксона									
	Нормоксия + ДС			Гипероксия 24 об.% + ДС			Реакция на гипероксию			p<
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile		
		Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.	
ПО ₂ /кг, мл/мин	2,70	2,50	2,90	2,80	2,50	3,00	0,00	-0,10	0,20	0,224
ПО ₂ на тощ. м.	4,17	3,67	4,56	4,02	3,72	4,56	0,02	-0,19	0,24	0,499
ВСО ₂ /кг,мл/мин	2,39	2,04	2,67	2,37	2,01	2,52	-0,10	-0,16	0,02	0,038
ВСО ₂ на тощ. м.	3,52	3,25	4,04	3,43	3,06	3,82	-0,16	-0,29	0,04	0,038
КИО ₂	30,3	27,7	32,5	30,1	26,1	33,9	0,26	-1,24	2,27	0,454
ДК	0,90	0,84	0,91	0,85	0,77	0,86	-0,05	-0,06	-0,02	0,002
МОД, л/мин	9,20	7,90	9,90	9,30	8,30	10,0	0,00	-0,40	0,30	0,951
ЧД в мин.	16,0	14,0	18,0	16,0	14,0	18,0	0,00	-1,00	1,00	0,733
ДО, мл	572,0	503,0	686,0	571,0	482,0	639,0	-21,0	-44,0	14,0	0,106
PetO ₂ , мм рт. ст.	104,2	101,2	107,2	128,5	126,2	132,5	25,8	20,8	28,1	0,001
PetCO ₂ ,мм рт.ст.	37,2	34,6	38,7	37,3	34,4	38,2	-0,45	-0,98	0,07	0,091
SpO ₂ , %	96,4	96,0	97,3	97,1	96,5	98,8	0,97	0,40	1,27	0,001
ЧСС, сокр. мин.	73,0	69,1	78,1	71,0	66,9	75,8	-0,87	-2,07	0,00	0,004

Заключение

Таким образом, у больных с обструктивным синдромом в анамнезе в отличие от здоровых, при дополнительном сопротивлении, глубина дыхания не только не увеличилась, а, наоборот, наблюдалась тенденция к снижению. При этом газообмен и коэффициент использования кислорода значительно снизились, а сатурация имела тенденцию к снижению (рис. 4.2). В ответ на ДС и гипоксию произошло дальнейшее падение эффективности вентиляции (КИО₂) на фоне уже достоверного снижения сатурации (SpO₂) ниже нормы. При действии ДС на фоне гипероксии наблюдалось восстановление показателей легочного газообмена до исходного состояния, а насыщения крови кислородом до нормы.

Рисунок 4.2

Абсолютные значения параметров газообмена и вентиляции у больных в исходном состоянии (1) и при действии ДС в условиях нормо- (2), гипо- (3) и гипероксии (4).



Примечание: ***- достоверно отличие между исходным состоянием и ДС - $p < 0,001$; + - тенденция отличия исходного состояния и состояния с ДС- $p < 0,05$; # - достоверно отличие состояния ДС и ДС с гипоксией, гипероксией - $p < 0,0083$; ### - $p < 0,001$; ^ - тенденция отличия состояния с ДС и ДС с гипоксией, гипероксией - $p < 0,05$;

4.3. Группа горных туристов

Действие дополнительного сопротивления

При обследовании горных туристов воздействие дополнительного сопротивления (табл. 4.8) на газообмен существенно не повлияло. Небольшое снижение показателей потребления кислорода и выделения CO_2 , как на кг массы тела, так и на тощую массу тела, не было достоверным, дыхательный коэффициент так же не изменился. Коэффициент использования кислорода, снизился до 35,6, оставаясь в пределах нормы, так же указывает на тенденцию $p=0,01$. Дополнительное сопротивление несколько увеличило МОД, а ЧД не изменилась. Дыхательный объем при дополнительном сопротивлении значительно и достоверно увеличился. Парциальные давления кислорода и углекислого газа достоверно не менялись. Сатурация и ЧСС так же не показали различий.

Таблица 4.8

Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС в группе горных туристов при нормоксии и дополнительном сопротивлении дыханию (ДС)

Показатели	Горные туристы, n= 9, T- критерий Вилкоксона									
	Нормоксия			Нормоксия + ДС			Реакция на ДС			p<
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile		
		Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.	
ПО ₂ /кг, мл/мин	4,30	3,80	4,70	4,00	3,70	4,20	-0,10	-0,40	0,00	
ПО ₂ на тощ. м.	4,87	4,81	5,44	4,85	4,25	5,08	-0,12	-0,58	0,00	0,093
ВСО ₂ /кг,мл/мин	3,48	3,05	3,63	3,37	2,90	3,40	-0,20	-0,27	-0,03	0,314
ВСО ₂ на тощ. м.	3,98	3,83	4,66	3,95	3,82	4,33	-0,25	-0,33	-0,03	0,314
КИО ₂	43,7	39,0	44,6	35,6	35,1	42,7	-5,44	-8,09	-2,41	0,012
ДК	0,81	0,81	0,84	0,83	0,79	0,86	0,02	0,01	0,02	0,374
МОД, л/мин	8,10	7,50	9,50	8,80	7,60	10,6	1,00	0,00	1,40	0,042
ЧД в мин.	13,0	9,00	15,0	10,0	8,00	18,0	0,00	-1,00	1,00	0,944
ДО ₂ , мл	628,0	564,0	988,0	710,0	661,0	1098,	67,0	41,0	141,0	0,008
РетО ₂ , мм рт. ст.	103,0	100,1	103,4	101,7	100,2	108,4	1,06	-3,34	2,05	0,678
РетСО ₂ ,мм рт.ст.	38,6	37,8	39,0	37,9	37,5	39,4	0,07	-0,68	1,44	0,722
SpO ₂ , %	97,1	96,6	97,2	97,0	96,9	97,2	0,00	-0,10	0,04	0,779
ЧСС, сокp. мин.	64,6	58,4	79,7	71,1	57,2	77,7	-0,84	-1,61	-0,12	0,441

В группе горных туристов в ответ на ДС значимо изменился лишь показатель дыхательного объема. По показателям потребления кислорода и МОД прослеживаются тенденции к снижению PO_2 ($p=0,07$) и увеличению МОД ($p=0,04$), вероятно за счет ДО.

Реакция на гипоксию при ДС

При обследовании горных туристов воздействие гипоксии с дополнительным сопротивлением (табл. 4.9) приводило к тенденции ($p=0,017$) снижения потребления кислорода, как на кг массы тела, так и на тощую массу тела. Выделение CO_2 достоверно не изменялось, а дыхательный коэффициент несколько увеличился. Коэффициент использования кислорода, при этом показал тенденцию к снижению до 34, и стал ниже нормы.

Таблица 4.9

Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС в группе горных туристов при дополнительном сопротивлении дыханию (ДС) и гипоксии 17 об.%

Показатели	Горные туристы, n= 9, T- критерий Вилкоксона									
	Нормоксия + ДС			Гипоксия 17 об.% + ДС			Реакция на гипоксию			p<
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile		
		Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.	
PO_2 /кг, мл/мин	4,00	3,70	4,20	3,70	3,60	4,00	-0,30	-0,30	-0,20	0,017
PO_2 на тощ. м.	4,85	4,25	5,08	4,50	4,42	4,73	-0,35	-0,42	-0,25	0,015
$ВСО_2$ /кг,мл/мин	3,37	2,90	3,40	3,34	3,13	3,64	0,10	-0,03	0,19	0,594
$ВСО_2$ на тощ. м.	3,95	3,82	4,33	4,11	3,65	4,43	0,10	-0,03	0,22	0,594
KIO_2	35,6	35,1	42,7	35,7	30,8	37,8	-4,38	-5,54	-1,44	0,021
ДК	0,83	0,79	0,86	0,88	0,85	0,93	0,08	0,06	0,10	0,086
МОД, л/мин	8,80	7,60	10,6	9,30	8,40	10,3	0,50	0,40	0,60	0,109
ЧД в мин.	10,0	8,00	18,0	13,0	10,0	19,0	1,00	0,00	2,00	0,028
ДО, мл	710,0	661,0	1098,	672,0	632,0	799,	-71,0	-119,	-4,0	0,051
$PetO_2$, мм рт. ст.	101,7	100,2	108,4	75,9	74,6	76,9	-27,8	-28,8	-26,6	0,008
$PetCO_2$,мм рт.ст.	37,9	37,5	39,4	37,3	36,1	38,5	-1,06	-1,44	-0,68	0,155
SpO_2 , %	97,0	96,9	97,2	94,5	93,6	95,4	-2,54	-2,92	-2,43	0,008
ЧСС, сокр. мин.	71,1	57,2	77,7	69,4	59,3	79,5	0,80	0,02	2,08	0,109

При гипоксии МОД и частота дыхания достоверно не менялись, а ДО показал тенденцию к снижению. Достоверно снизились в ответ на гипоксию только показатели парциального давления кислорода и сатурации ($p=0,0076$), ЧСС достоверно не менялся. Гипоксия приводит к некоторому снижению PO_2 и KIO_2 , однако BSO_2 не меняется, и ДК пропорционально растет.

Реакция на гипероксию и ДС

Дыхание гипероксической смесью (табл. 4.10) вызывало достоверное снижение скорости выделения CO_2 на кг массы тела и на тощую массу тела ($p=0,0076$).

Таблица 4.10

Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС в группе горных туристов при дополнительном сопротивлении дыханию (ДС) и гипероксии 24 об.%

Показатели	Горные туристы, n= 9, T- критерий Вилкоксона									
	Нормоксия + ДС			Гипероксия 24 об.% + ДС			Реакция на гипероксию			p<
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile		
		Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.	
PO_2 /кг, мл/мин	4,00	3,70	4,20	3,80	3,50	4,30	-0,10	-0,20	0,10	0,343
PO_2 на тощ. м.	4,85	4,25	5,08	4,80	4,06	5,36	-0,17	-0,27	0,12	0,374
BSO_2 /кг,мл/мин	3,37	2,90	3,40	3,08	2,76	3,09	-0,28	-0,29	-0,24	0,008
BSO_2 на тощ. м.	3,95	3,82	4,33	3,59	3,51	3,96	-0,35	-0,37	-0,25	0,008
KIO_2	35,6	35,1	42,7	36,3	33,0	41,8	1,50	-1,61	2,49	0,594
ДК	0,83	0,79	0,86	0,78	0,72	0,81	-0,06	-0,09	-0,04	0,008
МОД, л/мин	8,80	7,60	10,6	8,60	8,10	9,80	-0,30	-0,60	0,10	0,138
ЧД в мин.	10,0	8,00	18,0	14,0	9,0	17,0	0,00	-1,00	2,00	0,262
ДО, мл	710,0	661,0	1098,	748,0	572,0	876,0	-113,	-144,	-49,0	0,028
$PetO_2$, мм рт. ст.	101,7	100,2	108,4	125,1	120,2	127,5	23,5	19,6	27,3	0,008
$PetCO_2$,мм рт.ст.	37,9	37,5	39,4	38,4	37,5	38,9	-0,38	-0,53	-0,30	0,313
SpO_2 , %	97,0	96,9	97,2	97,8	97,7	98,0	0,85	0,59	1,00	0,008
ЧСС, сокр. мин.	71,1	57,2	77,7	68,7	55,9	74,9	-0,94	-3,36	0,86	0,173

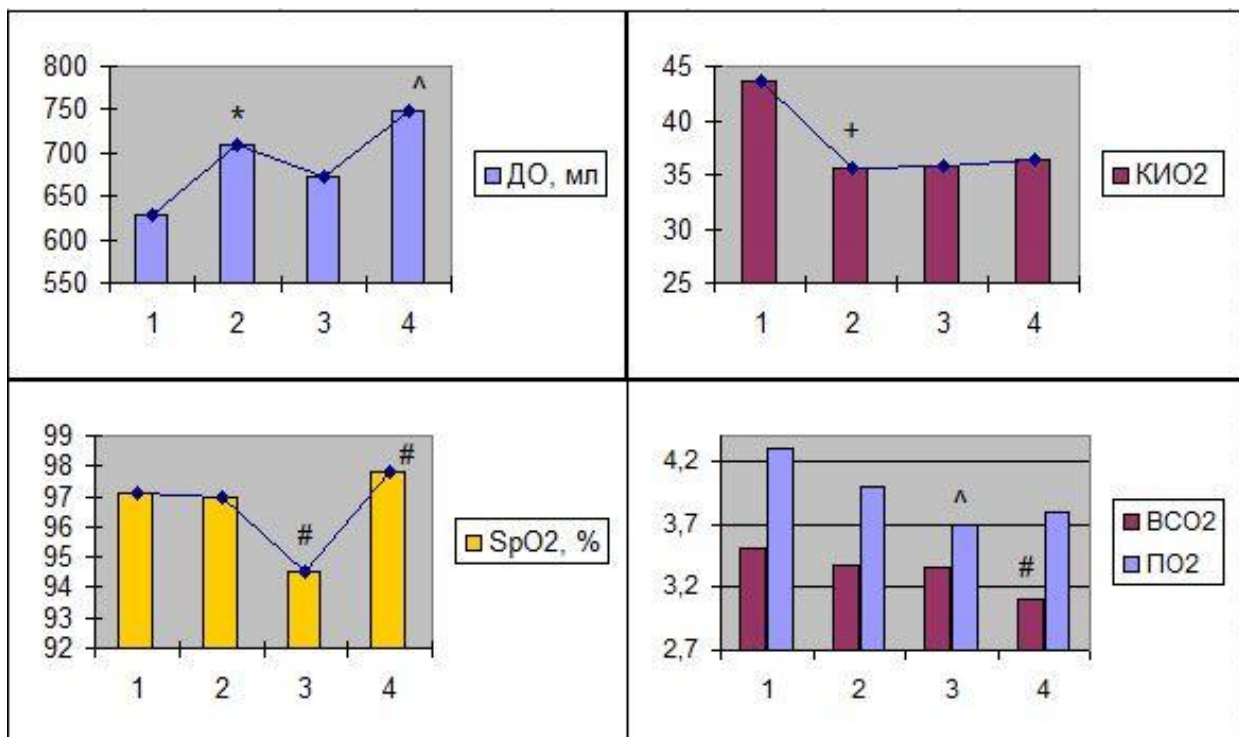
На изменение объема потребления кислорода у альпинистов гипероксия не оказала влияния. При гипероксии K_{IO_2} существенно не изменился, а дыхательный коэффициент достоверно снизился. Частота дыхания и МОД существенно не менялись, а ДО показал тенденцию к снижению. Парциальное давление кислорода и сатурация достоверно увеличились, а $P_{et}CO_2$ и пульс не изменились. Гипероксия приводит к снижению V_{CO_2} , не меняя уровень PO_2 и K_{IO_2} . $P_{et}O_2$ и сатурация увеличиваются, при этом, ЧСС несколько снижается, но не достоверно.

Заключение

Таким образом, у горных туристов в ответ на дополнительное сопротивление дыханию произошло такое же, как и у здоровых повышение ДО,

Рисунок 4.3

Абсолютные значения параметров газообмена и вентиляции в группе горных туристов в исходном состоянии (1), при действии ДС в условиях нормо- (2), гипо- (3) и гипероксии (4).



Примечание: *- достоверно отличие между исходным состоянием и ДС - $p < 0,0083$; + - тенденция отличия исходного состояния и состояния с ДС- $p < 0,05$; # - достоверно отличие состояния ДС и ДС с гипоксией, гипероксией - $p < 0,0083$; ^ - тенденция отличия состояния с ДС и ДС с гипоксией, гипероксией - $p < 0,05$;

однако интенсивность газообмена не изменилась, при этом, эффективность вентиляции незначительно снижалась, на фоне ДС, и гипоксии. Закономерное изменение SpO_2 также оставалось в пределах нормативных значений. Обращает внимание достоверное снижение VCO_2 при гипероксии, которое было отмечено и в группе здоровых.

4.4. Состояние легочного газообмена в период восстановления после дополнительного сопротивления дыханию

В нашем исследовании у здоровых людей воздействие дополнительным сопротивлением (табл. 4.11) приводило к достоверному ($p=0,001$) снижению потребления кислорода, как на кг массы тела, так и на тощую массу тела. Выделение CO_2 достоверно изменялось и также в сторону понижения ($p=0,001$). В период восстановления данные показатели (PO_2 , VCO_2) возвращались к исходному уровню. Коэффициент использования кислорода (KIO_2) у здоровых людей в ответ на ДС достоверно снизился и стал меньше нормы 31,0 об.%, а в период восстановления возрос до 34,0 об.%, однако не достигнув исходного уровня в 37 об.%. Дыхательный коэффициент при дополнительном сопротивлении увеличился и в периоде восстановления остался на таком же уровне. Характеристики вентиляции (МОД, ЧД и ДО), парциальное давление в конечной порции выдоха ($PetO_2$) и ($PetCO_2$), сатурация и пульс достоверной динамики не показали.

В ответ на ДС обнаружено снижение PO_2 и VCO_2 на общую и тощую массу тела с увеличением до исходного уровня в период восстановления. Произошло снижение эффективности вентиляции и незначительное увеличение дыхательного коэффициента.

Таблица 4.11

Результаты сравнения показателей газообмена легких и ЧСС в исходном состоянии, состоянии ДС и восстановления после ДС.

Показатели	Нормоксия (M ± SE), n= 8, ANOVA		
	Исходно без ДС, 7 мин.	Воздействие ДС, 7 мин.	Восстановление после ДС, 7 мин.
ПО ₂ /кг, мл/мин	3,4±0,20	2,9±0,16 **	3,3±0,18
ПО ₂ на тощую массу	4,6±0,27	3,9±0,23 **	4,4±0,25
ВСО ₂ /кг, мл/мин	2,9±0,18	2,6±0,16 **	3,0±0,17
ВСО ₂ на тощую массу	3,9±0,25	3,5±0,22 **	4,0±0,24
КИО ₂	37,2±1,29 #	30,91±1,23 *	34,0±1,21
ДК	0,86±0,011 #	0,89±0,017	0,91±0,011
МОД, л/мин	7,8±0,41	8,0±0,46	8,3±0,40
ЧД в мин.	14,2±0,78	14,4±0,90	15,4±0,91
ДО, мл	550,2±19,57	561,2±22,33	546,5±26,73
PetO ₂ , мм рт. ст.	103,4±0,93	104,1±1,35	105,5±1,00
PetCO ₂ , мм рт. ст.	36,7±0,78	37,3±0,78	36,8±0,78
SpO ₂ , %	97,2±0,31	97,3±0,42	97,3±0,42
ЧСС, сокр. в мин.	67,7±2,76	67,5±2,46	67,2±2,99

Примечание – * - достоверно отличие между состоянием при воздействии ДС и исходным состоянием и состоянием восстановления - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$

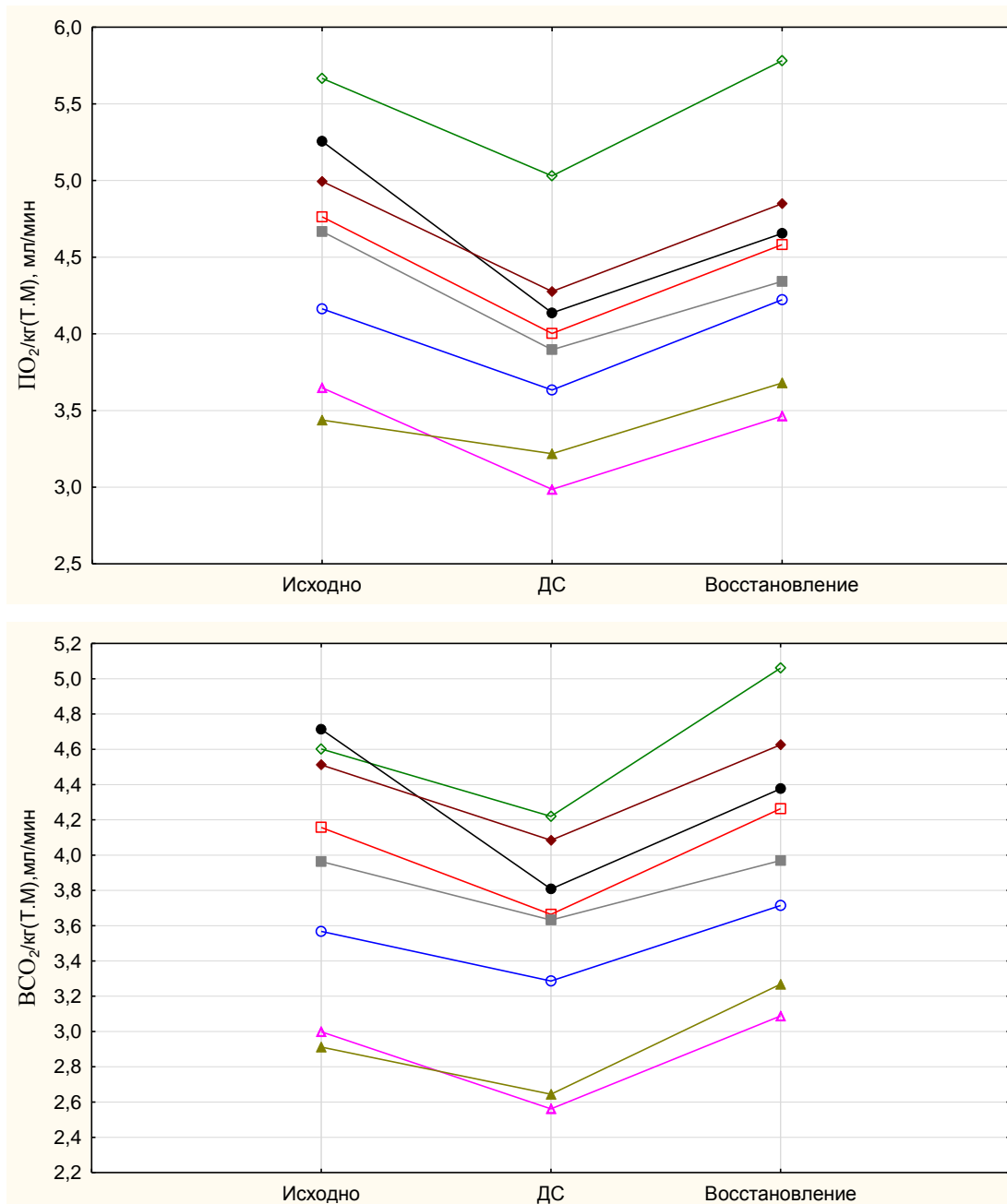
- достоверно отличие между исходным состоянием и состоянием при воздействии ДС и состоянием восстановления - $p < 0,01$;

Заключение

Таким образом у всех обследованных здоровых испытуемых (рис. 4.1) на воздействие дополнительного сопротивления дыханию возникла идентичная реакция приводившая к снижению показателей газообмена (ПО₂ и ВСО₂). Данные показатели восстанавливались до исходного уровня после воздействия ДС.

Рисунок 4.1

Результаты изменения газообмена (PO_2 и VCO_2) за 21 минуту для каждого обследованного в трех состояниях (исходно, ДС и восстановление с усреднением за 7 минут), (Нормоксия (М), $n=8$).



4.5. Сравнительный анализ функциональных показателей паттерна дыхания, вентиляции и энергозатрат в ответ на дополнительное сопротивление дыханию

В нашем исследовании у здоровых людей воздействие дополнительным сопротивлением (табл. 4.12) приводило к достоверному увеличению времени экспираторной фазы (фазы выдоха), длительности самого дыхательного цикла без изменения времени инспираторной фазы (фазы вдоха). Происходило достоверное увеличение функционального мертвого пространства (ФМП), минутной вентиляции функционального мертвого пространства (МВМП) и снижение минутной альвеолярной вентиляции (МАВ).

Таблица 4.12

Результаты сравнения функциональных показателей дыхательного цикла, при нормоксии и дополнительном сопротивлении дыханию (ДС) у здоровых

Показатели	Здоровые, n= 14, T- критерий Вилкоксона									
	Нормоксия			Нормоксия + ДС			Реакция на ДС			p<
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile		
		Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.	
Твд., сек	3,34	3,12	3,78	3,71	3,45	4,05	0,44	0,18	0,68	
Твд., сек	1,46	1,27	1,64	1,33	1,26	1,44	-0,11	-0,26	0,08	0,152
Тобщ., сек	4,91	4,50	5,21	5,06	4,82	5,68	0,30	-0,01	0,88	0,019
ФМП, мл	129,5	108,0	158,0	213,0	173,0	237,0	82,0	68,0	97,0	0,001
МВМП, л/мин	1,61	1,34	1,68	2,26	2,06	2,80	0,76	0,62	1,05	0,001
МАВ, л/мин	5,75	4,87	6,80	4,90	4,62	5,96	-0,60	-1,03	-0,42	0,001

В группе больных воздействие дополнительным сопротивлением (табл. 4.13) приводило к достоверному увеличению времени экспираторной фазы (фазы выдоха) с уменьшением длительности времени инспираторной фазы (фазы вдоха) без изменения длительности самого дыхательного цикла. Происходило достоверное увеличение функционального мертвого пространства (ФМП), минутной вентиляции функционального мертвого пространства (МВМП) и снижение минутной альвеолярной вентиляции (МАВ).

Таблица 4.13

Результаты сравнения функциональных показателей дыхательного цикла, при нормоксии и дополнительном сопротивлении дыханию (ДС) у больных

Показатели	Больные, n= 21, T- критерий Вилкоксона										
	Нормоксия			Нормоксия + ДС			Реакция на ДС			p<	
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile			
		Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.		
Твд., сек	2,39	2,11	2,92	2,74	2,25	2,93	0,21	0,10	0,34		0,021
Твд., сек	1,35	1,10	1,68	1,21	1,03	1,40	-0,09	-0,23	0,00	0,006	
Тобщ., сек	3,80	3,12	4,82	3,87	3,37	4,42	0,14	-0,14	0,34	0,348	
ФМП, мл	144,0	98,0	170,0	211,0	166,0	234,0	66,0	53,0	78,0	0,000	
МВМП, л/мин	2,03	1,84	2,99	3,00	2,71	3,85	0,96	0,75	1,16	0,000	
МАВ, л/мин	6,76	6,16	8,10	5,67	4,99	6,46	-1,03	-1,35	-0,77	0,000	

У горных туристов на воздействие дополнительным сопротивлением (табл. 4.14) не было обнаружено изменений в длительности самого дыхательного цикла, а также его экспираторной и инспираторной фазы. Происходило достоверное увеличение функционального мертвого пространства (ФМП), минутной вентиляции функционального мертвого пространства (МВМП), без изменения уровня минутной альвеолярной вентиляции (МАВ).

Таблица 4.14

Результаты сравнения функциональных показателей дыхательного цикла, при нормоксии и дополнительном сопротивлении дыханию (ДС) у горных туристов

Показатели	Горные туристы, n= 9, T- критерий Вилкоксона										
	Нормоксия			Нормоксия + ДС			Реакция на ДС			p<	
	Me	Quartile		Me	Quartile		Me	Quartile			
		Low.	Upp.		Low.	Upp.		Low.	Upp.		
Твд., сек	3,28	2,36	4,24	3,98	2,69	4,93	0,53	0,02	0,74		0,214
Твд., сек	1,46	1,33	1,50	1,42	1,12	1,73	0,00	-0,10	0,23	0,484	
Тобщ., сек	4,62	3,86	5,79	5,71	3,85	6,38	0,53	-0,08	0,93	0,374	
ФМП, мл	131,0	116,0	159,0	229,0	212,0	279,0	88,0	86,0	94,0	0,008	
МВМП, л/мин	1,78	1,28	2,00	2,38	2,02	3,20	0,84	0,61	1,27	0,008	
МАВ, л/мин	6,40	5,70	7,51	6,50	5,08	7,09	-0,42	-0,59	0,10	0,374	

Исходно по показателям уровня энерготрат (ЭТ) группы горных туристов и больных не различались, при этом в группе здоровых показатели энергообмена

были достоверно ниже. После воздействия ДС различие между больными и здоровыми исчезло, а у горных туристов осталось достоверно высоким. Во всех трех группах (табл. 4.15) при добавочном сопротивлении уровень энергозатрат достоверно снижался только у здоровых и больных (на 8,1% и 17,2% соответственно), у горных туристов снижение на 5,1% не было достоверным. При этом, сравнение этих изменений, показало, что только больные, демонстрируя максимальное снижение энергозатрат в ответ на ДС, отличаются от двух других групп, а горные туристы и здоровые не различаются.

Таблица 4.15

Результаты сравнения показателей энергозатрат исходно и при дополнительном сопротивлении у трех групп обследованных (n=44), ANOVA

Показатели	Исходная нормоксия (M ± SD)			Значимость различий между группами		
	Здоровые	Больные	Горные туристы			
	1 (n= 14)	2 (n= 21)	3 (n= 9)	1-2	2-3	1-3
	Исходное состояние (фон)					
ЭТ(ккал/5мин)	5,45 ± 1,18	6,60 ± 1,46	7,08 ± 0,99	*	–	**
	Нормоксия + ДС					
ЭТ(ккал/5мин)	4,99 ± 1,05	5,44 ± 1,12	6,71 ± 1,06	–	**	**
	Изменение на воздействие ДС					
ΔЭТ(ккал/5мин)	-0,47 ± 0,40***	-1,16 ± 0,69***	-0,37 ± 0,64	**	**	–
	Изменение на воздействие ДС в % к исходному					
ΔЭТ(ккал/5мин)%	-8,10 ± 2,09***	-17,18 ± 1,63***	-5,09 ± 2,79	***	***	–

Примечание: значимые величины реакций и межгрупповые различия обозначены знаками (*), (**), (***) - p<0.05, (**), (***) - p<0.01, (***) - p<0.001.

ГЛАВА 5. Сравнительный (групповой) анализ реакций системы транспорта кислорода

Сравнение групп здоровых людей, больных и горных туристов в реакции на дополнительное сопротивление, гипоксию и гипероксию (табл. 5.1). Данными для анализа являются изменения показателей в процентах от исходного состояния (нормоксии). Они обрабатывались с помощью непараметрических и параметрических методов, в зависимости от типа распределения и равенства дисперсий.

Таблица 5.1

Результаты общего сравнения влияния дыхательных проб (дополнительное сопротивление, гипоксия и гипероксия) на показатели газообмена легких и системы кровообращения у трех групп обследованных (n=44)

Показатели	ANOVA, Kruskal-Wallis достоверность отличия. 3 группы, независимые сравнения.		
	Здоровые, больные, горные туристы		
	Нормоксия +ДС	Гипоксия + ДС	Гипероксия + ДС
ПО ₂ /кг, мл/мин	p = 0,0005	p = 0,0040	p = 0,0275
ПО ₂ на тощую массу	p = 0,0004	p = 0,0048	p = 0,0197
ВСО ₂ /кг,мл/мин	p = 0,0004	p = 0,0065	p = 0,0355
ВСО ₂ на тощую массу	p = 0,0004	p = 0,0065	p = 0,0355
КИО ₂	p = 0,2028	p = 0,0883	p = 0,2824
ДК	p = 0,2336	p = 0,4138	p = 0,7745
МОД, л/мин	p = 0,0247	p = 0,0219	p = 0,3972
ЧД в мин.	p = 0,5682	p = 0,5157	p = 0,3662
ДО, мл	p = 0,0010	p = 0,0865	p = 0,0576
PetO ₂ , мм рт. ст.	p = 0,1241	p = 0,0187	p = 0,4807
PetCO ₂ , мм рт. ст.	p = 0,2006	p = 0,0711	p = 0,0934
SpO ₂ , %	p = 0,1916	p = 0,3636	p = 0,8821
ЧСС, сокр. в мин.	p = 0,9584	p = 0,2209	p = 0,9463

Для каждой из групп был проведен предварительный анализ ANOVA, Kruskal-Wallis для трех значений дыхательных проб. В пробе нормоксии с

дополнительным сопротивлением показатели КИО₂, ДК, ЧД, PetO₂, PetCO₂, SpO₂, ЧСС достоверно не отличались. В пробе с гипоксией достоверно в пробах не отличались показатели КИО₂, ДК, ЧД, ДО, PetCO₂, SpO₂, ЧСС. В пробе с гипероксией достоверно в пробах не отличались КИО₂, ДК, МОД, ЧД, ДО, PetO₂, PetCO₂, SpO₂, ЧСС. В дальнейшем данные показатели, их достоверность отличия, для анализа каждой из проб отдельно не рассматривалась. Для парных сравнений использовался тест Ньюмана-Кейлса и Манна-Уитни с поправкой Бонферрони ($p < 0,016$). В таблицах представлены значения, как в $M \pm SD$, так и в Me с Quartile (Lower / Upper), в зависимости от распределения.

5.1. Сравнение реакций на дополнительное сопротивление дыханию при нормоксии

Во всех трех группах (табл. 5.2) при добавочном сопротивлении PO₂ снижалось у здоровых на 9,1%, у больных на 17,0%, у горных туристов на 5,3%. Сравнение группы больных и здоровых показало, что больные, при добавочном сопротивлении, отличаются от здоровых достоверно большим снижением PO₂ ($p = 0,001$). Больные от горных туристов так же отличаются достоверно большим снижением PO₂ ($p = 0,002$). Группы здоровых и горных туристов по данному показателю значимо не различаются. Во всех трех группах при добавочном сопротивлении VCO₂ снижалось у здоровых на 9,9%, у больных на 17,4%, у горных туристов на 4,1%. Сравнение группы больных и здоровых показало, что больные, при добавочном сопротивлении, отличаются от здоровых большим снижением VCO₂. Больные от горных туристов отличаются достоверно большим снижением VCO₂ ($p = 0,0005$). Группы здоровых и горных туристов по данному показателю значимо не различаются. Результаты по потреблению кислорода и выделению углекислого газа в пересчете на тощую массу повторяют исходные значения. КИО₂ у здоровых, больных и горных туристов снизился на 10,5%, 15,5% и 12,3% соответственно, но достоверно группы по данному показателю не различаются.

Таблица 5.2.

Результаты сравнения динамик показателей газообмена легких и ЧСС при дополнительном сопротивлении у трех групп обследованных (n=44)

Показатели % к исходному	Реакция на ДС, (M ± SD), ANOVA		
	Здоровые, n= 14	Больные, n= 21	Горные туристы, n= 9
ПО ₂	-9,09 ± 4,82	-17,00 ± 7,40 ***	-5,37 ± 8,37 #
ПО ₂ на тощую массу	-8,86 ± 4,91	-16,90 ± 7,43 ***	-5,11 ± 8,82 #
BCO ₂	-9,97 ± 6,55	-17,38 ± 8,11 *	-4,04 ± 10,38 ###
BCO ₂ на тощую массу	-9,97 ± 6,55	-17,38 ± 8,11 *	-4,04 ± 10,38 ###
КИО ₂	-10,53 ± 5,50	-15,48 ± 7,64	-12,29 ± 8,32
ДК	-0,95 ± 3,99	-0,86 ± 3,85	1,30 ± 5,51
МОД	2,29 ± 8,44	-1,24 ± 7,91	8,73 ± 11,37 #
ЧД	-6,57 ± 9,62	-0,05 ± 14,35	-1,44 ± 16,70
ДО	12,57 ± 10,34	0,90 ± 9,27 *	17,22 ± 16,83 #
PetO ₂	-1,74 ± 1,86	-2,03 ± 1,81	0,36 ± 3,41
PetCO ₂	2,51 ± 2,43	3,60 ± 3,30	0,69 ± 4,38
SpO ₂	0,03 ± 0,40	-0,21 ± 0,44	-0,01 ± 0,49
ЧСС	-0,54 ± 3,61	-0,22 ± 2,59	-0,17 ± 5,30

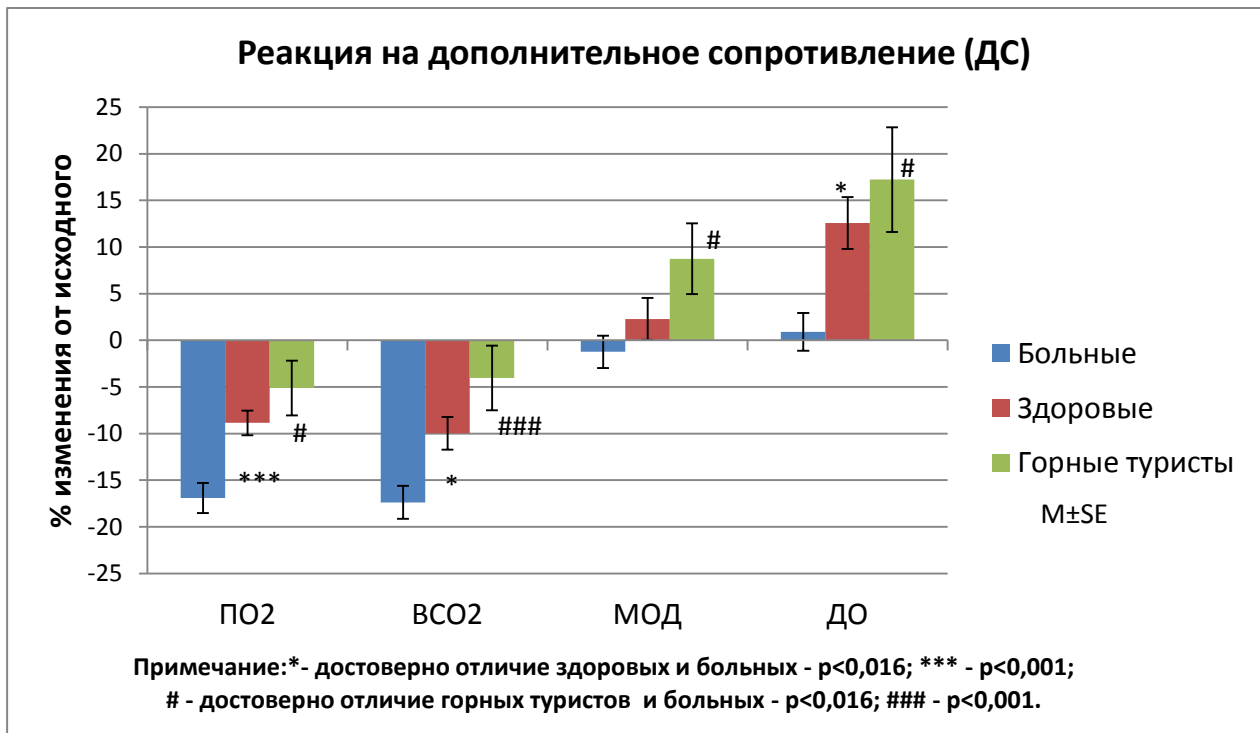
Примечание: *- достоверно отличие группы здоровых и больных - $p < 0,016$; *** - $p < 0,001$; # - достоверно отличие группы горных туристов и больных - $p < 0,016$; ### - $p < 0,001$.

Дыхательный коэффициент во всех трех группах имел незначительные колебания, по которым группы достоверных различий не показали.

У здоровых и больных МОД колеблется в незначительных пределах и только у горных туристов отмечено увеличение на 8,7%. По уровню вентиляции значимые различия зафиксированы только между группой больных и горных туристов ($p=0,016$). Частота дыхания, при её небольшом снижении у здоровых и больных, достоверно не отличалась, для горных туристов этот показатель не менялся. Дыхательный объем у здоровых и горных туристов увеличился на 12,6% ($p=0,012$) и 17,2% ($p=0,002$) соответственно, и они достоверно отличались от группы больных, у которых ДО остался на прежнем уровне. Парциальные давления кислорода и углекислого газа в конечной порции выдоха, а также частота сердечных сокращений и сатурация имели минимальные колебания, и группы по данным показателям достоверно не отличались.

Рисунок 5.1.

Изменение показателей легочного газообмена (в % к исходному) в группах при действии дополнительного сопротивления в условиях нормоксии.



Таким образом, при действии дополнительного сопротивления принципиальным отличием больных от обеих групп здоровых было отсутствие реакции увеличения ДО на фоне достоверно более выраженной реакции падения интенсивности газообмена, как за счет ПО₂, так и за счет ВСО₂ (рис. 5.1). Принципиальным отличием группы горных туристов было сохранение интенсивности газообмена на исходном уровне на фоне более выраженной вентиляционной реакции с сохранением ее эффективности.

5.2. Сравнение реакций на гипоксию в условиях дополнительного сопротивления дыханию

Реакция на гипоксию с дополнительным сопротивлением для трех групп обследуемых (табл. 5.3) выявила дальнейшее снижение потребления кислорода. У здоровых ПО₂ составило 16,2% (ДС 9,1%), у больных 19,3% (ДС 17,0%), у горных туристов 11,0% (ДС 5,3%). Сравнение группы больных и здоровых показало, что

больные отличаются от здоровых суммарно большим снижением PO_2 при добавочном сопротивлении и гипоксии, однако за счет самой гипоксии для здоровых испытуемых снижение составило 7,1%, у больных 2,3%. Для горных туристов этот показатель составил 5,6%. По суммарному значению снижения PO_2 достоверные различия имеются между группой горных туристов и больными ($p=0,002$), со здоровыми наблюдаются отличия ($p=0,026$). Во всех трех группах при добавочном сопротивлении и гипоксии VCO_2 снижалось у здоровых на 11,3% (ДС 9,9%), у больных на 13,3% (ДС 17,4%), у горных туристов на 2,8% (ДС 4,1%). По суммарному значению снижения VCO_2 достоверные различия имеются только между группой горных туристов с больными ($p=0,004$), и здоровыми ($p=0,009$). Результаты по потреблению кислорода и выделению углекислого газа в пересчете на тощую массу повторяют исходные значения. KIO_2 у здоровых, больных и горных туристов снизился на 16,9% (ДС 10,5%), 22,7% (ДС 15,5%) и 20,7% (ДС 12,3%) соответственно, но достоверно группы по данному показателю не различаются.

Таблица 5.3.

Результаты сравнения динамик показателей газообмена легких и ЧСС при гипоксии 17 об. % у трех групп обследованных ($n=44$)

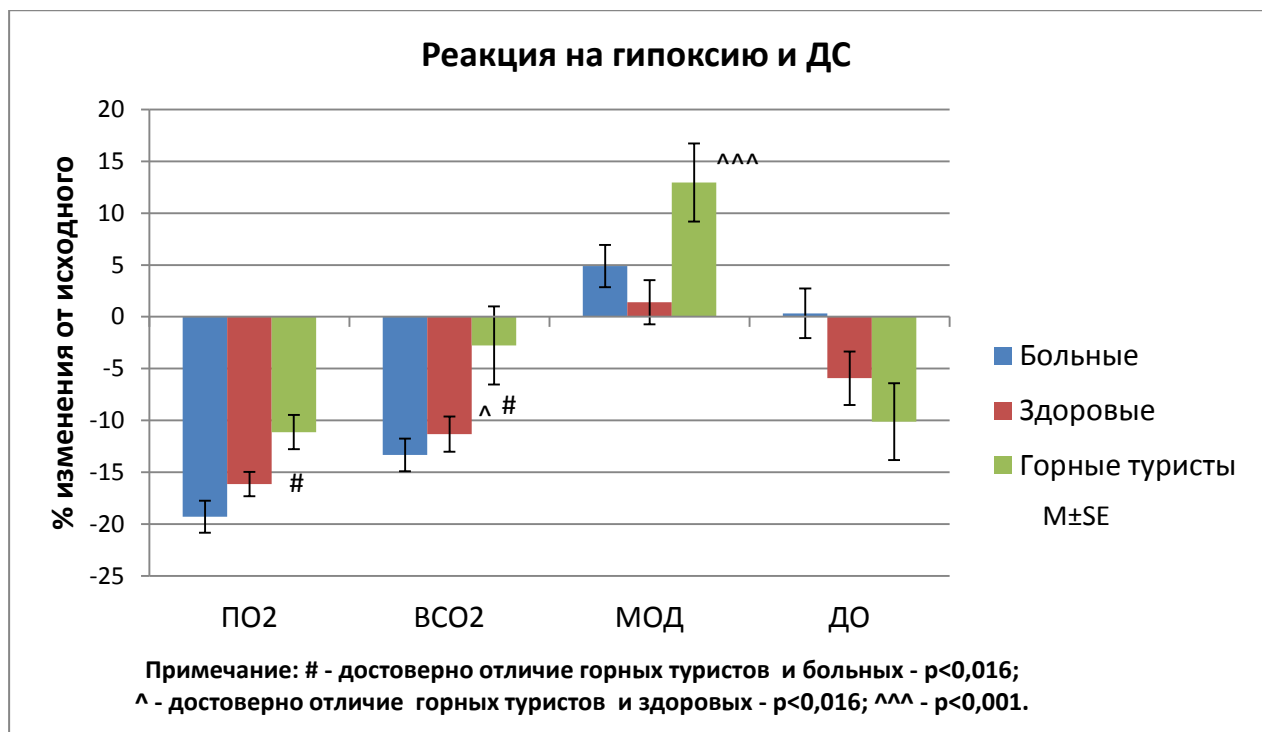
Показатели % к исходному	Реакция на гипоксию, (M ± SD), ANOVA		
	Здоровые, n= 14	Больные, n= 21	Горные туристы, n= 9
PO_2	-16,24 ± 4,37	-19,43 ± 6,97	-11,04 ± 5,05 #
PO_2 на тощую массу	-16,13 ± 4,40	-19,29 ± 7,09	-11,12 ± 4,96 #
VCO_2	-11,33 ± 6,36	-13,29 ± 7,23	-2,78 ± 11,30 #^
VCO_2 на тощую массу	-11,33 ± 6,36	-13,33 ± 7,20	-2,78 ± 11,30 #^
KIO_2	-16,91 ± 6,32	-22,76 ± 7,20	-20,73 ± 6,88
ДК	5,86 ± 5,57	7,67 ± 6,56	9,07 ± 8,73
МОД	1,41 ± 7,97	4,90 ± 9,34	12,96 ± 11,29 ^^
ЧД	5,50 ± 11,08	4,81 ± 12,25	13,44 ± 14,85
ДО	-5,93 ± 9,64	0,33 ± 11,02	-10,11 ± 11,11
PetO_2	-28,30 ± 2,39	-26,23 ± 2,35	-25,86 ± 1,99
PetCO_2	2,81 ± 3,89	1,19 ± 4,37	-1,27 ± 3,30
SpO_2	-2,25 ± 0,84	-2,53 ± 0,99	-2,78 ± 0,51
ЧСС	0,24 ± 3,82	0,88 ± 3,66	2,94 ± 3,28

Примечание: # - достоверно отличие группы горных туристов и больных - $p<0,016$;
^ - достоверно отличие группы горных туристов и здоровых - $p<0,016$; ^^ - $p<0,001$.

Дыхательный коэффициент во всех трех группах показал незначительное увеличение, по которому группы достоверных различий не показали. У здоровых и больных МОД колеблется в незначительных пределах и только у горных туристов отмечено увеличение на 12,9% (8,7%). По уровню вентиляции значимые различия зафиксированы только между группой горных туристов и здоровыми ($p=0,001$), а так же выявилась тенденция отличия горных туристов и больных ($p=0,03$). Частота дыхания, во всех трех группах незначительно возросла, а ДО снизился, при этом достоверно группы по ним не отличались. Парциальное давление кислорода снизилось у здоровых на 28,3%, у больных и горных туристов снижение было несколько меньшим, на 26,2% ($p=0,026$) и 25,9% ($p=0,02$) соответственно, выявив тенденцию к отличию.

Рисунок 5.2.

Изменение показателей легочного газообмена (в % к исходному) в трех группах при действии дополнительного сопротивления в условиях гипоксии.



Парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха имело незначительные колебания, у группы горных туристов, снижение CO_2 составило

1,3%, у группы здоровых людей оно увеличилось на 2,8%, у больных увеличилось на 1,2%. Частота сердечных сокращений имела минимальные колебания, сатурация равномерно снизилась, поэтому группы по данным показателям достоверно не отличались.

Таким образом, в ответ на дополнительное сопротивление дыханию с гипоксией падение PO_2 наблюдалось теперь уже во всех группах, при этом у больных оно, по-прежнему, было более существенным (рис. 5.2). Отличие группы горных туристов было в том, что $ВСО_2$ остался на прежнем уровне, а вентиляторная реакция (увеличение МОД) была более выраженной, чем у здоровых. Дыхательный объем во всех трех группах снизился и наиболее сильно у группы горных туристов, однако достоверно эти группы по данному показателю не отличаются.

5.3. Сравнение реакций на гипероксию в условиях дополнительного сопротивления дыханию

Реакция на гипероксию с дополнительным сопротивлением для трех групп обследуемых (табл. 5.4) выявила снижение потребления кислорода. У здоровых оно составило 10,5% (ДС 9,1%), у больных 15,8% (ДС 17,0%), у горных туристов 6,8% (ДС 5,3%).

Сравнение группы больных, здоровых и горных туристов показало, что больные отличаются большим снижением PO_2 при добавочном сопротивлении и гипероксии. По значению снижения PO_2 наблюдается тенденция отличия ($p=0,02$) только между группой горных туристов и больными. Во всех трех группах при добавочном сопротивлении и гипероксии $ВСО_2$ снижалось у здоровых на 15,7% (ДС 9,9%), у больных на 20,4% (ДС 17,4%), у горных туристов на 13,2% (ДС 4,1%). По значению снижения $ВСО_2$ отличия ($p=0,04$) имеется только между группой горных туристов и больными.

Таблица 5.4.

Результаты сравнения динамик показателей газообмена легких и ЧСС при гипероксии 24 об. % у трех групп обследованных (n=44)

Показатели % к исходному	Реакция на гипероксию, (M ± SD), ANOVA		
	Здоровые, n= 14	Больные, n= 21	Горные туристы, n= 9
ПО ₂	-10,49 ± 8,32	-15,81 ± 7,47	-6,81 ± 11,07 #
ПО ₂ на тощую массу	-9,78 ± 8,71	-16,10 ± 7,71	-7,06 ± 10,73 #
BCO ₂	-15,69 ± 7,32	-20,43 ± 6,93	-13,24 ± 8,06 #
BCO ₂ на тощую массу	-15,69 ± 7,32	-20,48 ± 6,91	-13,24 ± 8,06 #
КИО ₂	-9,58 ± 8,27	-14,29 ± 10,70	-11,11 ± 10,68
ДК	-5,64 ± 7,17	-4,48 ± 9,05	-6,39 ± 3,96
МОД	0,50 ± 11,09	-1,29 ± 10,00	4,86 ± 10,12
ЧД	6,79 ± 11,90	2,57 ± 14,72	10,33 ± 20,31
ДО	-7,50 ± 8,58	-3,19 ± 10,06	-12,89 ± 12,04
PetO ₂	24,37 ± 8,09	21,34 ± 6,59	20,64 ± 6,71
PetCO ₂	2,64 ± 4,01	3,00 ± 3,90	-0,12 ± 4,52
SpO ₂	0,90 ± 0,54	0,78 ± 0,95	0,86 ± 0,42
ЧСС	-2,15 ± 2,61	-1,81 ± 2,75	-1,98 ± 4,21

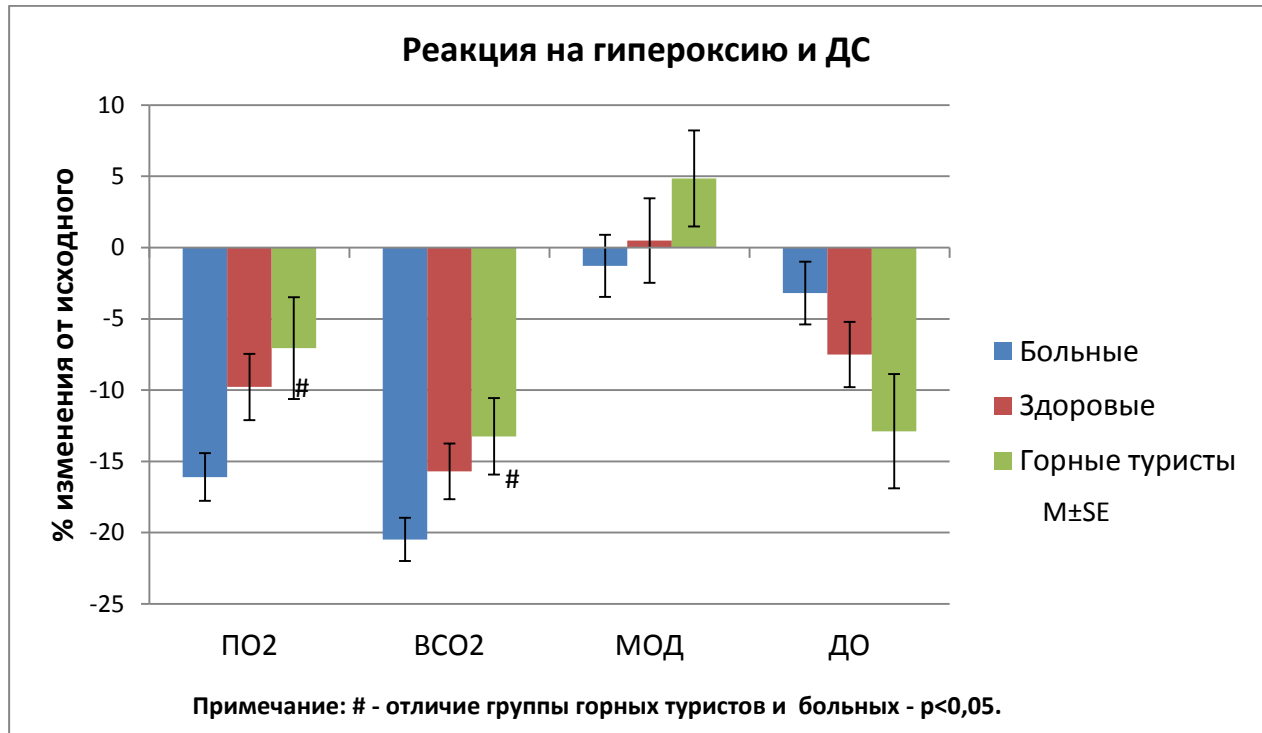
- отличия между группой горных туристов и группой больных - p<0,05.

Результаты по потреблению кислорода и выделению углекислого газа в пересчете на тощую массу повторяют исходные значения. КИО₂ у здоровых, больных и горных туристов снизился на 9,6% (ДС 10,5%), 14,3% (ДС 15,5%) и 15,0% (ДС 11,1%) соответственно, но достоверно группы по данному показателю не различаются. Дыхательный коэффициент во всех трех группах показал незначительное снижение, по которому группы достоверных различий не показали. У здоровых и больных МОД колеблется в незначительных пределах и только у горных туристов отмечено увеличение на 4,9% (ДС 8,7%), но группы достоверно не отличаются. Частота дыхания возросла в группе здоровых и горных туристов на (6,7% и 10,%), у больных на 2,6%. Дыхательный объем у здоровых и больных незначительно снизился, а у горных туристов на 13,0%. Парциальное давление кислорода конечной порции выдоха в результате гипероксии увеличилось во всех трех группах равномерно, концентрация углекислого газа значимо не изменилась. Частота сердечных сокращений и

сатурация имели минимальные колебания, и группы по данным показателям достоверно не отличались.

Рисунок 5.3

Изменение показателей легочного газообмена (в % к исходному) в группах при действии дополнительного сопротивления в условиях гипероксии.



Таким образом, в ответ на дополнительное сопротивление дыханию в условиях гипероксии параметры газообмена в группах здоровых и больных так же оказались ниже исходного уровня, что отличало их от горных туристов (рис. 5.3). При этом различие в динамике PO_2 и VCO_2 между группами были на уровне тенденции. Другими словами, гипероксия существенно нивелировала различие между группами в реакции на дополнительное сопротивление дыханию.

5.4. Корреляционный анализ динамики показателей системы транспорта кислорода

Рассматривались вероятные корреляционные связи между изменениями газообмена (PO_2 , VCO_2) при трех типах дыхательных проб (дополнительном сопротивлении дыханию (ДС), ДС и гипоксии, ДС и гипероксии) и исходными параметрами внешнего дыхания (ЖЕЛ, $PO_{\text{выд}}$, ФЖЕЛ, O_{fV_1} , индекс Тиффно,

ПОСвыд, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅) и диффузионной способности легких (DLCO). В таблицах 5.5, 5.6 отражены показатели, имеющие данную корреляцию.

Корреляционные связи у здоровых

Между изменением потребления кислорода ($\Delta\text{ПО}_2$) и резервным объемом выдоха (табл. 5.5), приведенным к % должной величины, обнаруживается обратная корреляция, сила связи которой меняется от средней, при пробе с дополнительным сопротивлением, до сильной, при гипоксии с ДС. Между изменением потребления кислорода (табл. 5.5) и жизненной емкостью легких, а также форсированной ЖЕЛ, приведенным к % должной величины, обнаруживается прямая корреляция, с умеренной силой связи. Причем, эта зависимость «склонна» к усилению при гипоксии и полному «разрушению» при гипероксии.

Таблица 5.5.

Показатели корреляционного анализа параметров аппарата внешнего дыхания и $\Delta\text{ПО}_2$ при дыхательных пробах у здоровых (n=14), (p<0,05)

Показатели	ДС	ДС + гипоксия	ДС+ гипероксия
$\Delta\text{ПО}_2$ - РОвыд%	-0,6710	-0,7691	-
$\Delta\text{ПО}_2$ - ЖЕЛ%	0,4607	-	-
$\Delta\text{ПО}_2$ - ФЖЕЛ%	0,4827	-	-

Корреляционные связи у горных туристов

В группе горных туристов между исходными параметрами внешнего дыхания и изменениями газообмена корреляций не обнаружено.

Корреляционные связи у больных

В отличие от здоровых, у больных не было обнаружено каких-либо связей между показателями аппарата внешнего дыхания и реакцией на ДС.

Между изменением потребления кислорода и диффузионной способностью легких (DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода) в группе больных выявлена прямая средняя положительная корреляция в пробах с ДС и ДС с гипероксией, а в группе здоровых данной связи обнаружено не было.

Это может говорить о том, что дополнительное сопротивление дыханию усиливает у больных нарушение вентиляционно-перфузионных отношений.

Таблица 5.6

Показатели корреляционного анализа изменений потребления кислорода и диффузионной способности легких у здоровых и больных ($p < 0,05$)

Показатели	Здоровые (n=18)		
	ДС	ДС + гипоксия	ДС+ гипероксия
ΔPO_2 -DLCO	-	-	-
	Больные (n=17)		
ΔPO_2 -DLCO	0,6868	-	0,6441

ГЛАВА 6. Обсуждение результатов исследования

В данной работе установлено, что разовые сеансы со слабым резистивным сопротивлением дыханию при инспираторно-экспираторном (смешанном) воздействии, приводят к функциональным изменениям со стороны систем дыхания и кровообращения.

При использовании резистивного сопротивления дыханию в группах горных туристов (тренированных) и здоровых (нетренированных) людей обнаружено изменение паттерна дыхания, которое связано, более всего, с увеличением объемных и снижением частотных характеристик. В группе горных туристов возросла минутная вентиляция за счет увеличения дыхательного объема. В группе больных изменение объемных показателей паттерна дыхания отсутствовало. У здоровых было обнаружено увеличение длительности дыхательного цикла, которое возникло за счет увеличения её экспираторной фазы. В группе горных туристов изменений в длительности дыхательного акта, а так же соотношения инспираторно-экспираторных фаз выявлено не было. У больных, несмотря на неизменность длительности дыхательного цикла, происходило изменение соотношений фаз вдоха и выдоха, когда длительность вдоха уменьшилась, а скорость выдоха возросла. Наиболее интересен факт, что классически на воздействие ДС прореагировала, с увеличением длительности, так и глубины дыхательного акта (Бреслав, 1994), только группа нетренированных здоровых, что согласуется с необходимостью снижения скорости потоков в воздухоносных путях. У горных туристов, наоборот, из-за увеличения глубины дыхания скорость воздушных потоков только возросла, что говорит о высокой способности компенсировать значительные перепады давления в воздухоносных путях для обеспечения газообменной функции, что будет показано далее. Для больных оптимизация дыхательного цикла заключалась в перестройке его дыхательных фаз, и снижение скорости воздушных потоков на выдохе обеспечивалось ускорением на вдохе, что связано с обструктивными процессами

в бронхолегочной системе, когда наиболее затруднен именно выдох, а увеличение длительности дыхательного акта становится более энергозатратно.

Результаты исследования показывают, что при воздействии ДС парциальное давление O_2 и CO_2 существенно изменяется у группы здоровых и больных, где уровень $P_{et}O_2$ снижается, а $P_{et}CO_2$ растет, и только у горных туристов он остается неизменным. Что свидетельствует о снижении эффективности вентиляции у здоровых и больных людей, и только у горных туристов в зоне аэрогематического барьера она поддерживается на оптимальном уровне. В ответ на воздействие ДС во всех обследованных группах увеличилась величина функционального мертвого пространства, вследствие чего уровень вентиляции мертвого пространства также возрос, что привело к снижению эффективности, с точки зрения газообмена, транспорта кислорода через воздухоносные пути. Уровень альвеолярной вентиляции у группы здоровых и больных также снизился, что фактически вызывает нарушение вентиляционно-перфузионных отношений в легких, и только у горных туристов альвеолярная вентиляция, за счет включающихся регуляторных механизмов, не изменяется, сохраняя необходимый для нормального газообмена уровень.

Результаты исследования потребления O_2 и выделения CO_2 свидетельствуют, что уровень газообмена и энерготрат (по непрямой калориметрии) несколько снижается. Причем, отмечается четкий тренд снижения газообмена от группы горных туристов, где оно достаточно мало (-5 %), к группе здоровых испытуемых (-9%) и далее, к группе больных, где фиксируется достоверно максимальное снижение (-17%). При этом уровень изменения энерготрат также следует данному тренду, у группы горных туристов (-5%), у здоровых испытуемых (-8%) и у группы больных (-17%).

Данные оксиметрии и частоты сердечных сокращений в основном показывают лишь тенденцию к снижению, и только у больных с ДН сатурация значительно понижается, что может свидетельствовать об изменении вентиляционно-перфузионных отношений и доставки кислорода непосредственно

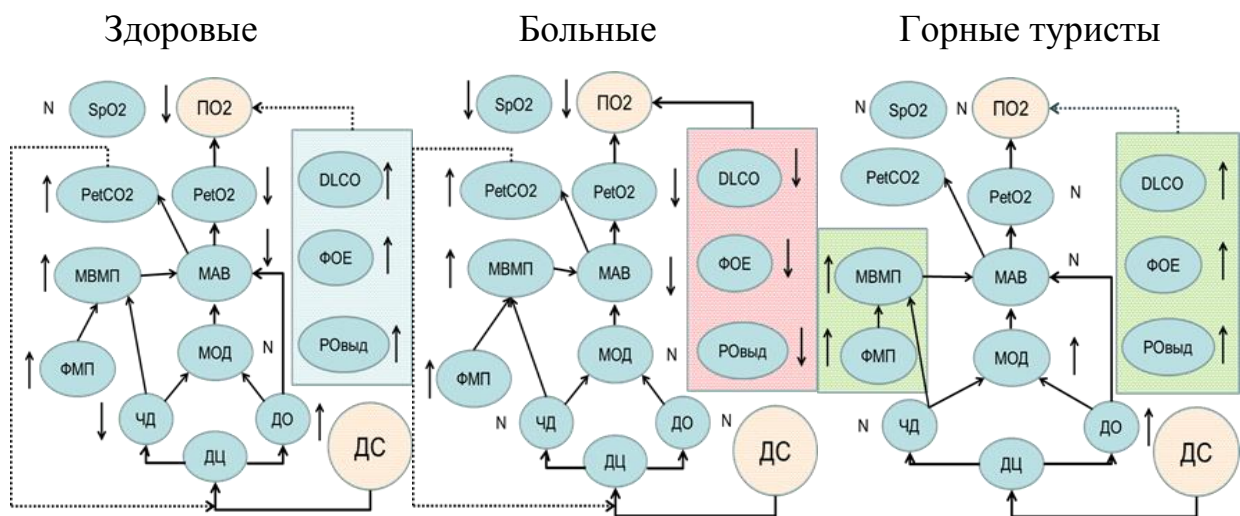
к тканям. Состояние изменения вентиляционно-перфузионных отношений у больных подтверждается фактом снижения диффузионной способности легких, которая прямо коррелирует с изменением скорости потребления кислорода. Согласно литературе, в условиях значительно большего сопротивления дыханию инспираторно-экспираторное воздействие может приводить к еще более выраженным изменениям функции внешнего дыхания. При этом изменяется паттерн дыхания, увеличивается нагрузка на основные и дополнительные экспираторные мышцы, увеличивается внутрибрюшное и внутригрудное давление, изменяющее характер кровообращения в сердце и системе сосудов малого и большого кругов кровообращения (Бреслав, Исаев, 1994, Александрова, 1998, 2003).

Наиболее вероятным механизмом изменения функциональных параметров дыхания в условиях при ДС, является увеличение проприоцептивной стимуляции основных и вспомогательных респираторных мышц и повышение при этом возбудимости дыхательного центра (Бреслав, Глебовский, 1981; Бреслав, 1981-1991). Тем не менее, обращает на себя внимание факт увеличения дыхательного объема к резистивному воздействию в группе горных туристов, и наоборот минимальное изменение его в группе больных, по сравнению с группой здоровых. Очевидно, что для горных туристов повышение сопротивления дыханию является более мощным стимулом, который возник как элемент адаптации к повышенным аэродинамическим нагрузкам в процессе тренировок и необходим для более тонкой настройки систем вентиляции и газообмена. У лиц с хроническими заболеваниями легких проприоцептивная чувствительность к подобному уровню нагрузок, вероятно, снижается, из-за преходящих процессов воспаления и обструкции дыхательных путей, результатом чего может являться снижение газообмена. Однако изменение фаз дыхательного цикла в ответ на ДС, говорит об активности дыхательного центра, и формировании специфической реакции, которая связана у больных с ХЗЛ с изменением механических свойств аппарата внешнего дыхания, и характеризуется тем, что необходимое увеличение

глубины дыхания невозможно без значительного увеличения работы, и существенного увеличения кислородного запроса. Учитывая, что основная задача управления внешним дыханием обеспечить равенство вентиляционного и метаболического газообмена, то при возрастающей нагрузке, она может до определенного момента решаться за счет нижележащих в дыхательной цепи подсистем. Таким образом, дыхание при внешнем дополнительном резистивном сопротивлении у всех обследованных групп сопровождается изменением, как рефлекторной регуляции дыхательного цикла, так и газообменной и газотранспортной функции (рис.6.1).

Рис.6.1

Схема структурно-функциональных связей в системе внешнего дыхания при воздействии слабого дополнительного респираторного сопротивления у группы здоровых, больных и горных туристов



Однако, можно ли считать, что снижение уровня газообмена и непрямым энерготрат обусловлено исключительно этими изменениями? Ведь известно, что тонус бронхов может изменяться не только под влиянием рефлекторно опосредованных воздействий, но и при прямом воздействии гипо- и гипероксических газовых смесей (Ноздрачев, Чернышева, 1989). О сократительных ответах альвеолярных сосудов на снижение содержания кислорода в альвеолах легких также хорошо известно (Moudgil et al., 2005;

Sylvester et al., 2012). Чтобы ответить на данный вопрос, мы провели дополнительное исследование с гипоксией и гипероксией на фоне ДС.

Рассматривая данные полученные в результате совмещения гипоксического воздействия и воздействия с дополнительным сопротивлением, в группах горных туристов и здоровых людей обращает внимание изменение паттерна дыхания, которое состоит в снижении объемных характеристик и некотором увеличении его частоты, без существенного изменения МОД. Для больных изменения паттерна дыхания на данное воздействие выражено слабее, при том, что объем минутной вентиляции возрастает. Во всех группах парциальное давление кислорода достоверно снизилось, что непосредственно связано со снижением концентрации O_2 во вдыхаемом воздухе, а парциальное давление CO_2 снизилось только в группе больных, что может быть объяснено возникшей у них вентиляционной реакцией и некоторым вымыванием CO_2 из альвеол. Коэффициент использования кислорода также снизился во всех группах, причем данное отличие нарастает от группы горных туристов (обнаружена лишь тенденция), к группе здоровых и группе больных, где зафиксировано максимальное его снижение.

Результаты исследования потребления O_2 и выделения CO_2 также показывают существенные различия в направленности реакций газообмена между группой больных и группами горных туристов и здоровых людей. Если у первых потребление кислорода существенно не изменилось, а выделение углекислого газа возросло, то у вторых была зафиксирована несколько иная реакция, где PO_2 снизилось, а BCO_2 не изменилось. Рост выделения углекислого газа у больных можно объяснить, как его вымыванием вследствие увеличения МОД, так и включением анаэробных механизмов обмена. Коэффициент использования кислорода также снизился во всех группах, причем данное отличие нарастает от группы горных туристов, к группе здоровых нетренированных и группе больных, где зафиксировано максимальное его снижение.

В системе кровообращения было зафиксировано общее незначительное увеличение частоты сердечных сокращений и достоверное снижение сатурации кислорода, где максимальное падение было обнаружено у группы пациентов (до 94%). Механизм повышения ЧСС обычно связывают с гипоксемической активацией симпатического влияния на сердечную функцию (Burtscher et al., 2012; Steinback et al., 2009). Оксигенация крови в легких обеспечивается механизмом поддержания необходимого уровня вентиляционно-перфузионных отношений, который в условиях нормоксии у здоровых лиц функционально зарезервирован как по альвеолярной вентиляции, так и по альвеолярному кровотоку, что обеспечивает достаточное для газообмена время прохождения эритроцитов через легочные капилляры (Агаджанян, Смирнов, 2009). Однако эти физиологические резервы относительно небольшие, быстро истощаются при умеренной ингаляционной гипоксии, и также связаны с изменением диссоциации оксигемоглобина в зависимости от парциального давления кислорода, что в итоге приводит к снижению SaO_2 крови.

Включение дополнительного сопротивления в нашем исследовании модифицирует ответную реакцию на гипоксию. Полученные ранее данные, где был проведен индивидуальный анализ каждого здорового обследуемого позволили выделить несколько типов реакций на гипоксию 17 об.%: 1) увеличение вентиляции легких в сочетании с неизменным или увеличенным PO_2 – вентиляционная реакция (Колчинская, 1994; Gautier, 2006); 2) ускорение поглощения кислорода в легких или увеличение эффективности легочной вентиляции – реакция мобилизации (Шишкин, Устюжанинова, 2007); 3) снижение интенсивности энергетического обмена в сочетании со стабильным или уменьшенным $ВСО_2$ – гипоксический гипометаболизм (Mortola, 2004); 4) повышение скорости выделения $СО_2$ в сочетании с увеличением дыхательного коэффициента – анаэробная реакция; 5) отсутствие любой реакции – изменение любого из измеряемых параметров легочного газообмена не превышало 10% от исходного в условиях нормоксии (Grishin et al., 2011). Таким образом, отмечена

высокая вариабельность индивидуальных реакций, где встречаемость гипоксического гипометаболизма составила 35% от общего объема выборки. В нашем случае в группе здоровых людей были зафиксированы процессы снижения скорости $\dot{V}O_2$, что говорит о сужении возможных ответных реакций организма на совместное воздействие сопротивления дыханию и гипоксии. Снижение индивидуальной вариабельности, и однотипность полученных данных у здоровых людей определяют ведущую роль реакций, возникающих при повышении сопротивления току воздуха, а гипоксическое воздействие модифицирует их.

У больных с синдромом бронхиальной обструкции в анамнезе, дыхание гипоксической смесью с 17 об.% O_2 вызывает более значимые изменения. Исходно низкие в функциональном смысле показатели системы транспорта кислорода не остаются стабильными, а продолжают значимо ухудшаться. Прежде всего, это касается SaO_2 и $KиO_2$, которые снижаются за пределы нормативных значений (95% и 35% соответственно). При гипоксическом воздействии величина легочной вентиляции и выделение CO_2 у легочных больных не изменяется, а потребление кислорода снижается. Таким образом, изменения в показателях системы внешнего дыхания при легкой гипоксии характеризуются падением SaO_2 , снижением эффективности легочной вентиляции и снижением массопереноса кислорода при неизменном объеме выделяемого CO_2 (Гришин и др., 2010-2011). Воздействие в виде дополнительного сопротивления дыханию лишь усиливает изменения, связанные с недостатком транспорта кислорода на всех его звеньях, когда снижение потребления кислорода уже не происходит, а выделение углекислого газа начинает расти. В результате относительно легкие отдельные воздействия (дополнительное сопротивление дыханию и гипоксия) при совместном влиянии оказывают выраженный негативный эффект, что говорит об исчерпании ресурсов регуляции дыхательной системы у больных с хронической патологией легких.

За снижение газообмена при гипоксии могут отвечать, как процессы непосредственно связанные с изменением микроциркуляции в легких, так и

реакции, протекающие на клеточном уровне, включающие весь организм в регуляцию кислородного запроса.

Показано, что гипоксическая артериолярная вазоконстрикция всегда присутствует в нормальных условиях легочного газообмена и служит важным механизмом местной ауторегуляции вентиляторно-перфузионных соотношений в различных участках легкого (Дворецкий, 1987). Она позволяет перераспределять альвеолярный кровоток из отдельных плохо вентилируемых, к хорошо вентилируемым участкам легкого (West, 2008). Основным эффекторным элементом гипоксической пульмонарной вазоконстрикции определен прекапиллярный гладкомышечный резистивный участок сосудистой сети, расположенный на входе ацинуса (Staub, 1985), который реагирует сокращением на снижение концентрации кислорода в прилегающих альвеолах (Moudgil et al., 2005). При этом рецептирующий O_2 элемент заключен в самой эффекторной гладкомышечной клетке (Sommer et al., 2008). Относительно уровней альвеолярного парциального давления O_2 , вызывающих констрикцию альвеолярных сосудов, данные исследований неоднозначны. Для изолированного и перфузируемого буферным раствором легкого приводятся цифры этого давления: от 100 мм рт. ст. (Peake et al., 1981) до 25–50 мм рт. ст. (Murray et al., 1990).

На клеточном уровне, механизмы, лежащие в основе управления кислородным запросом, связывают с протеином HIF (Hypoxia-inducible factor), активность которого зависит от содержания кислорода в клетке. HIF был открыт как белок-регулятор экспрессии эритропоэтина и ангиогенеза (Kamat, 2007). В последние годы установлено, что активность HIF настолько тесно связана с O_2 , что HIF может считаться прямым кислородным сенсором (Серебровская, 2005), который способен снижать энергетический обмен и кислородный запрос, в частности путем нейтрализации гормона щитовидной железы Т3 (Karadag, 2007; Simonides, 2008). Первые результаты клинических исследований показали, что концентрация HIF в сыворотке крови повышается даже при относительно

небольшом уровне гипоксии, как у здоровых, так и у больных с нарушением в системе транспорта кислорода (Kamat, 2007), однако скорость развития ответных реакций по уровню HIF на гипоксию пока остается под вопросом.

Результаты сочетанного воздействия гипероксии и дополнительного сопротивления дыханию вызывают в группе горных туристов и здоровых людей снижение величины дыхательного объема, а в группе больных значение DO остается на том же уровне. Объемы вентиляции и частотные характеристики дыхания в группах значимо не изменяются. Для всех групп обследованных лиц характерно общее увеличение SaO_2 крови и PetO_2 , вследствие увеличения процентного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, а PetCO_2 остается практически неизменным. Результаты исследования газообмена во всех группах показывают отсутствие достоверных изменений в потреблении кислорода, однако выделение углекислого газа снижается, причем в группе горных туристов и здоровых людей оно оказывается наибольшим. Характерную задержку выделения CO_2 можно объяснить специфическими эффектами гипероксии, когда различные системы организма переходят на более низкий и экономичный уровень функционирования, происходит оптимизация сердечного выброса в связи с урежением частоты сердечных сокращений, редепонирование крови и уменьшение её объема циркуляции (Левшин, 2012; Литвицкий, 2003). Определенную роль может играть непосредственное воздействие повышенного уровня кислорода на легочное сосудистое ложе, когда происходит снижение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, что вызывает изменение линейной скорости кровотока и меняется длительность контакта эритроцита с альвеолярным газом, однако точных данных по этому вопросу пока не получено. Также необходимо принимать во внимание, что одним из эффектов кислородотерапии является уменьшение буферной емкости оксигемоглобина, вследствие чего растет напряжение углекислого газа в крови на 2-4 мм рт. ст., что может сказаться на эффективности его выведения.

В исследованиях В.П. Низовцева влияния 60-80% гипероксии на группах здоровых и больных дыхательной недостаточностью людей показано, что изменения были достаточно однотипными. Объем минутной вентиляции при переходе на дыхание обогащенной кислородом смесью существенно не менялся, глубина дыхания в обеих группах незначительно снижалась. Происходило увеличение SaO_2 крови с некоторым урежением пульса (Низовцев, 1978). Непосредственное использование гипероксических проб (40 об. %) применялось в исследованиях по дифференциальной диагностике дыхательной и сердечной недостаточности (Гришин и др., 1999). У лиц с хроническими обструктивными заболеваниями легких результаты показали фактическое отсутствие изменений PO_2 , и по мнению исследователей это говорило о том, что в состоянии покоя их энергетические потребности были полностью удовлетворены. Также было зафиксировано достоверное снижение минутной вентиляции и увеличение KIO_2 . Сравнительные данные указывают на то, что в ответ на гипероксию нет полностью идентичных реакций. Имеется некоторая вариабельность в структуре дыхания и общей вентиляции легких, показателей сердечной деятельности, однако общая их направленность говорит о переходе на более экономичный уровень функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а снижение выделения углекислого газа лишь это подтверждает.

Можно полагать, что ведущую роль в снижении газообмена в ответ на повышенное сопротивление току воздуха играют разворачивающиеся бронхомоторные и метабоорефлексы. Их афферентное звено, включает рецепторы верхних дыхательных путей (на вдохе) и, нижних дыхательных путей и легких (на выдохе). На вдохе происходит расширение голосовой щели и бронхов, на выдохе – их сужение. Бронхомоторные рефлексы являются ваго–вагальными, однако в эфферентном звене могут участвовать и симпатические нервы. Последние, наряду с метасимпатическими структурами дыхательных путей участвуют в обеспечении базального тонуса трахеобронхиального дерева (Ноздрачев, Чернышева, 1989). Так, известно, что у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью

периферическая симпатическая активность по сравнению со здоровыми людьми увеличена в 2 раза (Heindl, 2001). Следует отметить, что тонус бронхов и сопровождающих их ветвей легочной артерии взаимно обусловлен, в связи с их общей иннервацией. Известно, что быстро возникающий спазм артерий приводит к спазму бронхов; с другой стороны спазм бронхов, влечет за собой изменение кровообращения. Считается, что сокращение бронхиальных мышц вызывает увеличение, а дилатация – снижение легочного сосудистого сопротивления (Дворецкий, 1987). Однако количественная характеристика этих связей остается до конца не выясненной, что в значительной мере затрудняет дифференцирование активного (за счет сосудов легких) и пассивного (вызванного реакцией бронхиальных мышц) компонентов в сдвигах сопротивления кровотоку в малом круге кровообращения при нейрогенных влияниях. Рефлекторные реакции, изменяющие просвет бронхов и сокращение дыхательных мышц, не только определяют минутный объем дыхания, за счет изменения глубины и частоты дыхания, но и интенсивность газообмена в легких, и являются источником влияния на центры расположенные в лимбической системе и продолговатом мозге, контролирующей тонус вегетативной нервной системы. По литературным данным в ответ на дополнительное сопротивление дыханию у человека проявляется эффект мышечно-симпатической активации MSNA (muscle sympathetic nerve activity) (St Croix et al., 2000), который сопровождается симпатической вазоконстрикцией в конечностях. Реакция снижения скорости газообмена может осуществляться за счет тканей, в покое не участвующих в выполнении жизненно важных функций (мышцы конечностей / limb muscles), где отмечено снижение кровотока и увеличение сосудистого сопротивления (Sheel, et al., 2001). Косвенным подтверждением этому может служить снижение оксигенации периферических тканей при дополнительном сопротивлении дыханию (Romer, 2006; Chiappa, 2009).

Заключение

Таким образом, при слабом дополнительном респираторном сопротивлении в организме человека запускаются механизмы регуляции паттерна дыхания, функции газообмена и энергетических процессов, регистрируемых на уровне системы внешнего дыхания. Реакция снижения газообмена является характерным ответом на легкое (подпороговое) резистивное и гипоксическое воздействие и проявляется как в норме, так и при патологии. При этом уровень снижения скорости потребления кислорода зависит от функционального состояния системы внешнего дыхания.

Выводы

1. Воздействие внешнего слабого респираторного сопротивления сопровождается изменениями показателей паттерна дыхания и легочного газообмена. У здоровых нетренированных людей увеличивается дыхательный объем и длительность дыхательного цикла за счет экспираторной фазы, а также снижается альвеолярная вентиляция на 11%. У горных туристов наблюдается увеличение глубины дыхания и объемной скорости вентиляции (МОД) на 9%. У больных хроническими заболеваниями легких при изменении временных показателей паттерна дыхания, наблюдается снижение альвеолярной вентиляции на 16 %.
2. Слабое дополнительное сопротивление дыханию вызывает у больных и нетренированных здоровых лиц снижение скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа на 9-17%, при сохранении величины дыхательного коэффициента.
3. Дыхание гипероксической газовой смесью 24 об. % O_2 не отменяет реакцию снижения скорости потребления кислорода, возникающую на дополнительное сопротивление дыханию.

4. После отмены дополнительного сопротивления дыханию скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа восстанавливаются до исходных значений без признаков кислородного долга.
5. Действие гипоксии 17 об. % O_2 усиливает падение скорости потребления кислорода (PO_2) и эффективности вентиляции на дополнительное сопротивление дыханию во всех обследованных группах. При этом снижение скорости PO_2 на 19 % в покое у больных можно считать критическим уровнем, когда происходит снижение сатурации ниже уровня нормы (95%).
6. Снижение энерготрат в ответ на слабое дополнительное респираторное сопротивление зависит от функционального состояния системы внешнего дыхания: у больных хроническими заболеваниями легких оно составляет 17,2 %, у здоровых нетренированных - 8,1 %.

Список литературы

1. Авдеев С. Н., Куценко М. А., Третьяков А. В. Факторы, влияющие на исход неинвазивной вентиляции легких у больных с острой дыхательной недостаточностью на фоне хобл // Пульмонология. - М., 1998. - № 2. - С. 30-39
2. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М. Нормальная физиология: Учебник для студентов медицинских вузов. М.: Мед. информ. агентство. 2009. 520 с.
3. Александрова Н.П. Цитокины и резистивное дыхание. // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 2. С. 119.
4. Александрова Н.П., Исаев Г.Г. Центральные и периферические компоненты утомления дыхательных мышц при инспираторной нагрузке у кошек // Физиол. Журн. СССР. -1990. -Т. 5.- С.658-667.
5. Александрова Н.П., Исаев Г.Г., Кадеева Т.М. Функциональная способность дыхательных мышц при инспираторном сопротивлении дыханию // Центральные механизмы регуляции дыхания и кровообращения. - Куйбышев. - 1988.-С. 14-15.
6. Балиоз Н.В., Кривошеков С.Г. Индивидуально-типологические особенности ЭЭГ спортсменов при остром гипоксическом воздействии // Физиология человека. 2012. № 5. С.24-32.
7. Балыкин М.В., Зайнеева Р.Ш., Каманина Т.В., Васильева Е.В., Жарков А.В. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на кардиореспираторную систему и биохимический состав крови у лиц зрелого возраста // Ульяновский медико-биологический журнал. 2014. № 3. С. 60-66.
8. Барабанкина Е.Ю., Чёмов В.В. Сравнительный анализ эффективности дополнительных средств оптимизации восстановления у легкоатлетов-стайеров. // Физическое воспитание и спортивная тренировка. 2012. № 1. С. 25-30.
9. Борисенко Л.В., Смирнова Т.Г., Амосов В.И., Амоаший Г.С. Клинико-функциональная эффективность резистивной тренировки дыхательной

- мускулатуры в реабилитации больных предастмой и бронхиальной астмой // Пульмонология. 1994. №1. С. 48-53.
10. Бреслав И.С. Восприятие дыхания и природа одышки // Успехи физиол. наук. 1988. Том 19. С.24-39.
 11. Бреслав И.С. Паттерны дыхания: Физиология, экстремальные состояния, патология. - Л.: Наука. - 1984. - С. 112-119.
 12. Бреслав И.С. Произвольное управление дыханием у человека. - Л.- 1975.- 206 с.
 13. Бреслав И.С., Глебовский В.Д. Регуляция дыхания.- Л.- 1981. -280 с.
 14. Бреслав И.С., Исаев Г.Г. Дыхание при увеличенном сопротивлении. Физиология дыхания. СПб.: Наука, 1994. С. 680.
 15. Бреслав И.С., Исаев Г.Г. Реакции кардиореспираторной системы на увеличенное сопротивление дыханию // Успехи физиол. наук.- 1991.-Т.22.- №2.- С.3-18.
 16. Бреслав И.С., Исаев Г.Г., Миняев В.И. О механизмах регуляции дыхания при мышечной деятельности // Успехи физиол. наук. - 1979. -Т.10.- №3. -С. 87-103.
 17. Бреслав И.С., Исаев Г.Г., Рымжанов К.С. Влияние ингаляции кислорода на функции респираторной системы при мышечной нагрузке в условиях добавочного сопротивления дыханию // Космич. биология и авиакосмич. медицина.- 1987.- Т.21.- №6.- С. 59-62.
 18. Бреслав И.С., Исаев Г.Г., Рымжанов К.С., Сегизбаева М.О., Шмелева А.М. Значение супрапонтинных механизмов в регуляции дыхания человека // Центральные механизмы регуляции дыхания и кровообращения.- Куйбышев.- 1988. -С. 11-12.
 19. Бреслав И.С., Исаев Г.Г., Рымжанов К.С., Шмелева А.М. Регуляция дыхания человека при сочетании резистивной нагрузки и мышечной деятельности // Физиол. Журн. СССР.-1987. -Т. 73. -С. 1665-1671.

20. Бреслав И.С., Исаев Г.Г., Трушкова Н.А. Эфферентная активность дыхательного центра и паттерн дыхания при сочетании работы с добавочным сопротивлением дыханию // Взаимодействие моторных и вегетативных функций при различных видах мышечной деятельности.- Калинин.- 1988.- С. 4-10.
21. Бреслав И.С., Исаев Г.Г., Шмелева А.М. О предельно допустимых физических нагрузках в условиях увеличенного сопротивления дыханию. В кн.: Физиология экстремальных состояний и индивидуальная защита человека,- М.- 1986.- С. 89.
22. Бреслав И.С., Кисляков. Ю. Я., Бреслав И. С. Регуляция дыхания // Дыхание. Динамика газов и работоспособность при гипербарии. –Л. - 1988.- С.37-51.
23. Бреслав И.С., Ноздрачев А.Д. Дыхание. Висцеральный и поведенческий аспекты. СПб.: Наука, 2005. 309 с.
24. Бреслав И.С., Рымжанов К.С. Генез ощущений, связанных с дыханием // Физиол. журн. АН УССР. 1987. Т. 33. №3. С. 116-121.
25. Бурых Э.А. Компенсаторные и адаптационные перестройки в системе дыхания у человека при остром гипоксическом воздействии // Физиология человека. 2009. Т. 35. № 3. С. 82-93.
26. Бурых Э.А., Сороко С.И. Различия в стратегиях и возможностях адаптации человека к гипоксическому воздействию // Физиол. чел., 2007. т.33, №3, с.63-74.
27. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача Ферменты. Энергетика живого. Екатеринбург:1994.Транспорт. С.34-73.
28. Бяловский Ю.Ю. Индивидуальные особенности приспособления к увеличенному сопротивлению дыханию // Сборник: Одышка и ассоциированные синдромы межрегиональный сборник научных трудов под редакцией В.Н. Абросимова. Рязань, 2014. С. 18-34.

29. Бяловский Ю.Ю. Условный дыхательный рефлекс на увеличенное сопротивление дыханию как экспериментальная модель адаптивной деятельности // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. 2012. № 2. С. 75-84.
30. Бяловский Ю.Ю., Морозов В.Н. Реакции системы гомеостаза на дополнительное респираторное сопротивление // Физиология человека.- 1998. - Т. 24.-№5.-С.40-43.
31. Водяницкий С.Н., Кривошеков С.Г., Диверт В.Э. Внешнее дыхание и газообмен при прерывистой нормобарической гипоксии у спортсменов с различным типом тренировочного процесса // Сибирский научный медицинский журнал. 2011. № 3. Стр. 33-39.
32. Волков Н.И. Гипоксическая тренировка для реабилитации и профилактики заболеваний. /В сб.: Реабилитация и терапия в условиях курорта.- М., 1993.- с. 12-25.
33. Волков Н.И., Савельев И.А. Кислородный запрос и энергетическая стоимость напряжённой мышечной деятельности человека // Физиология человека. 2002, т. 28, № 4, с. 80 - 93.
34. Воронин И.М., Белов А.М. Противоаритмический эффект вспомогательной вентиляции постоянным положительным давлением при синдроме повышенного сопротивления в верхних дыхательных путях // Кардиология.- 2000.-40.-.№2.-С.-90-91
35. Газенко О.Г. Словарь физиологических терминов. М.: Наука; 1987.
36. Гайтон А. Минутный объем сердца и его регуляция. - М.: Медицина.- 1969.- 471 с. ил.
37. Глебовский В.Д. Рефлексы с рецепторов легких и дыхательных мышц и их значение в регуляции дыхания // Физиология дыхания. (Руководство по физиологии).-Л.- 1973. -С. 115-150.

38. Горбанева Д.В., Солопов А.И., Власов А.А. Эффекты применения резистивного и эластического сопротивления дыханию в тренировке спортсменов // Физиология человека. 2010. Т.36. № 2. С. 126-129.
39. Горбанёва Е.П., Камчатников А.Г., Солопов А.И., Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. Оптимизация функции дыхания посредством тренировки с дополнительным резистивным сопротивлением // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2011. Т. 97, № 1. С. 83-90.
40. Горбанева, Е. П., Камчатников А. Г. Влияние тренировки с увеличенным аэродинамическим сопротивлением дыханию на структуру взаимосвязей качественных характеристик функциональной подготовленности спортсменов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2011. № 12. С. 70-72.
41. Гречуха С.В., Безкопыльный А.А., Мотуз К.Н., Коваленко С.А. Особенности центральной гемодинамики и её изменения при дополнительном сопротивлении дыханию спортсменов разных видов спорта аэробной направленности тренировочного процесса. // Слобожанський науково-спортивний вісник. 2010. № 2. С. 83-86.
42. Гречуха С.В., Калениченко А.В., Коваленко С.А. Использование дополнительного сопротивления дыханию на выдохе для увеличения специальной выносливости гребцов высокой квалификации // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. 2012. № 4. С. 29-35.
43. Гришин О.В., Шрайнер М.К., Бейлина Н.В., Шургая А.М. Значение функциональных дыхательных проб в дифференциальной диагностике дыхательной и сердечной недостаточности // Терапевтический архив. 1999. №4. С.13-17.
44. Гришин О.В. Интенсивность энергетического обмена у человека в норме и при хронической патологии. / Автореф. дис. док. мед. наук. НИИКЭМ. Новосибирск, 2001. 25с.

45. Гришин О.В. Гипометаболизм у человека. Рос. Физиол. Журн. им. Сеченова, 2004, т. 90, № 8, ч.1, С. 39-40.
46. Гришин О.В., Устюжанинова Н.В., Басалаева С.В., Уманцева Н.Д., Музыченко Л.М., Гришин В.Г. Критерии переходных состояний от нормы к хронической легочной недостаточности // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. Т. 30. № 4. С. 87-94.
47. Гришин О.В., Басалаева С.В., Уманцева Н.Д., Устюжанинова Н.В., Гришин В.Г. Гипоксический тест и функциональные критерии дыхательной недостаточности // Функциональная диагностика. 2011. № 1. С. 71-72.
48. Гришин О.В., Басалаева С.В., Уманцева Н.Д., Устюжанинова Н.В., Гришин В.Г, Митрофанов И.М. Увеличение скорости выделения CO₂ в покое при кратковременной гипоксии у здоровых людей. // Физиология человека. 2011 №5 стр. 77-83.
49. Гришин О.В., Басалаева С.В., Устюжанинова Н.В., Уманцева Н.Д., Гладырь С.Н. Реакции внешнего дыхания и интенсивность энергетического обмена у неадаптированных к гипоксии людей в условиях нарастающей гипоксии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Т 51. № 1. С. 8- 15.
50. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. М: Медицина, 1987. - 288 с.
51. Диверт В. Э., Кривошеков С. Г. Кардиореспираторные реакции при нарастающей нормобарической ингаляционной гипоксии у здорового человека // Физиология человека. -2013. -Т. 39, № 4. -С. 82-92.
52. Диверт В.Э. Пульмональная вазоконстрикция как возможный пусковой механизм ответных физиологических реакций организма на гипоксию // VII Сибирский съезд физиологов. Красноярск : Издательство красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, 2012. Стр. 156-157.

53. Диверт В.Э., Комлягина Т.Г., Кривошеков С.Г. Влияние острой нормобарической гипоксической нагрузки на регионарное кровоснабжение верхней конечности // Физиол. чел. 2004 т.30 №6 с.51-56.
54. Диверт В.Э., Кривошеков С.Г., Водяницкий С.Н. Индивидуально-типологическая оценка реакций кардиореспираторной системы на гипоксию и гиперкапнию у здоровых молодых мужчин // Физиология человека. 2015. Т. 41. № 2. С. 64-73.
55. Дуков Л.Г., Затеев А.В., Мальченко Т.Д., Головина Н.В. Влияние положительного давления в конце выдоха на биомеханику дыхания при хроническом бронхите // Алт. гос. мед. унив. - Барнаул.- 1997.- С. 14-17.
56. Есипова И.К., Цыганкова С.Т. Некоторые вопросы патологии легких// Новосибирск 1962. С. 239-240.
57. Жилин Ю.И., Колесников В.И., Лихачева Р.Я. Амбулаторная респираторная терапия больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких с дыхательной недостаточностью // Пульмонология.- 1992.-№3. С.29-35.
58. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. // М.1989. 512 с.
59. Иванов К.П. Биоэнергетические механизмы гомеотермии // Журн. общей биологии. 1990. Т.51. С.11-23.
60. Иванов К.П. Жизнь при минимальных расходах энергии. // Усп. физиол. наук, 2008, т. 39. № 1. С.42-54.
61. Иванов К.П. Основы энергетики организма. Т.1. Общая энергетика и терморегуляция. Л.: Наука 1990, 307 с.
62. Игнатьев Д.А., Гордон Р.Я., Патрушев И.В., Попов В.И. Функциональное состояние головного мозга зимоспящих и незимоспящих при различных температурах животных // Успехи физиологических наук. -2012. -Т. 43, № 1. -С. 48-74.
63. Исаев Г.Г. Центральные и периферические механизмы затрудненного дыхания у человека // Успехи физиол. наук. 2005. Т. 36. № 3. С. 56.

64. Исаев Г.Г., Бреслав И.С., Шмелева А.М. Функция дыхательных мышц во время мышечной работы в условиях дополнительного сопротивления дыханию // Проблемы оценки и прогнозирования функциональных состояний организма в прикладной физиологии. Фрунзе.-1988.- С.91-92.
65. Ключева Н.З. Влияние инспираторной резистивной нагрузки на временные параметры дыхания у наркотизированных кошек // Физиол. Журн. СССР.- 1979. -Т.65. -№9. -С.1312-1317.
66. Клячкин Л.М. Принципы реабилитации больных бронхолегочными заболеваниями // Клин. Мед. - 1992. -№2.-С. 105-109.
67. Коваленко Е.А. Гипоксическая тренировка в медицине. //Гипоксия Медикал.- 1993. -№1- с.3-5.
68. Ковтун Н.В., Кривошеков С.Г. Физиологические реакции дыхательной системы женщин на дополнительное сопротивление дыханию // Физиология человека. -1998. -Т. 24.-№3.-С.94-99.
69. Колчинская А.З. Дыхание при гипоксии. Руководство по физиологии дыхания. СПб., 1994. С. 589-619.
70. Колчинская А.З. Гипоксическая гипоксия, гипоксия нагрузки: повреждающий и конструктивный эффекты // Нурохиа Med. J. 1993. № 3. С. 8.
71. Колчинская А.З. Гипоксическая тренировка в спорте // Нурохиа Med. J. /под ред. А.З.Колчинской.- 1993.-№ 2.-С.36.
72. Колчинская А.З., Абазова Э.Х., Кумыков В.И., Хацуков Б.Х. Основные вехи развития науки о гипоксии // Проблемы соц. гигиены, здравоохран. истории мед. 2002, №2, С.52-54.
73. Коц Я.М. Спортивная физиология. Учебник для институтов физической культуры М.: Физкультура и спорт, 1998. С.42. 200 с.
74. Кривошеков С. Г., Ковтун Л. Т., Некипелова Н. В. Реакция кардиореспираторной системы здоровых людей на гипоксическое

воздействие в зависимости от психофизиологических характеристик // Бюллетень СО РАМН. 2010. -Т.30. -№ 4. -С.14-18.

75. Кривощек С.Г. Адаптивные изменения регуляции функций организма при гипоксических состояниях // Сборник тезисов XXI Съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. Калуга: Издательство БЭСТ-принт, 2010, 315 с.
76. Кривощек С.Г., Диверт В.Э., Мельников В.Н., Водяницкий С.Н., Гиренко Л.А. Сравнительный анализ реакций газообмена и кардиореспираторной системы пловцов и лыжников на нарастающую нормобарическую гипоксию и физическую нагрузку // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 1. С. 117-125.
77. Кривощек С.Г., Диверт Г.М., Диверт В.Э. Реакция тренированных к задержке дыхания лиц на прерывистую нормобарическую гипоксию. //Физиол. чел., 2007, т.33, №3, с.75-80.
78. Кривощек С.Г., Диверт Г.М., Диверт В.Э. Регуляция внешнего дыхания и газообмен организма при 20-дневном воздействии сеансами прерывистой нормобарической гипоксии // Физиол. чел. 2004, т.30, №3, с.88-94.
79. Кривощек, С. Г. Стресс, функциональные резервы и здоровье // Сибирский педагогический журнал. -2012. -№ 9. -С. 104-109.
80. Лагутина М.В., Горбанёва Е.П. Влияние курса тренировок с увеличенным аэродинамическим сопротивлением дыханию на энергетический компонент функциональной подготовленности спортсменов-акробатов // Физическое воспитание и спортивная тренировка. 2011. № 1. С. 121-123.
81. Лауэр Н.В.и Колчинская А.З.. Под ред. /Кислородный режим организма и его регулирование. -Киев: Наукова думка, 1965.- 341 с.
82. Левшин И.В. Гипероксические и гипоксические газовые смеси в спортивной практике //Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2012. №11. С.37-45.

83. Леутин В.П., Платонов Я.Г., Диверт Г.М., Кривошеков С.Г. Прерывистая нормобарическая гипоксия как экспериментальная модель незавершенной адаптации. // Физиол. чел. 2004 т.30 №5 с.85-91.
84. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: Учебник. М.: Гэотар-Мед., 2003. Т.1. 752 с.
85. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии. // Вестник РАМН 2000, №9, с.3-12.
86. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Цыбина Т.А., Германова Э.Л. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и её взаимодействие с транскрипционной активностью. Вестник РАМН. 2007. 2. С. 3-13
87. Меркурьев В.А., Александрова Н.П., Александров В.Г. Участие провоспалительного цитокина ил1- β в модуляции паттерна дыхания. // Ульяновский медико-биологический журнал. 2013. № 3. С. 132-136.
88. Миняев В.И., Калашникова Р.А., Кичатов К.Г., Людоговская Д.Е., Миняева А.В., Морозов Г.И., Орлова Н.О., Петушков М.Н. Особенности функциональных взаимоотношений систем дыхания и кровообращения в условиях дыхания с добавочным сопротивлением. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. 2013. № 29. С. 195-210.
89. Миняев В.И., Миняева А.В., Морозов Г.И., Петушков М.Н., Дуля Е.А., Золотухина Я.Г., Маркова К.Б., Некрасова С.Б., Орехова А.В., Погодин М.А., Фокина Е.В. Роль торакального и абдоминального компонентов дыхательного аппарата в компенсаторной реакции и адаптации дыхания к добавочному сопротивлению. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. 2010. № 17-16. С. 16-25.
90. Миняева А.В., Морозов Г.И., Петушков М.Н., Золотухина Я.Г., Калашникова Р.А., Кичатов К.Г., Людоговская Д.Е., Орлова Н.О., Миняев В.И. Постуральные особенности реакций дыхания на добавочное

сопротивление. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. 2011. № 22. С. 18-33.

91. Мищенко В.С. Физиологические механизмы оптимизации реактивности системы дыхания человека при развитии ее функциональных возможностей в условиях напряженной спортивной тренировки // Медико-биологические основы подготовки квалифицированных спортсменов. Киев. 1986. С. 67-81.
92. Моногаров В.Д. Развитие и компенсация утомления при напряженной мышечной деятельности. // Теория и практика физической культуры.-1990.- № 4.- с.43-46.
93. Некипелова Н.В., Кривошеков С.Г. Индивидуально-типологические особенности реакции на гипоксическое воздействие в разных возрастных группах // VII Сибирский съезд физиологов. Красноярск : Издательство красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, 2012. С. 379-381.
94. Низовцев В.П. Скрытая дыхательная недостаточность и ее моделирование. -М. 1978.- 275 с.
95. Ноздрачев А. Д., Чернышева М. П.; Ред. Батуев А. С. Висцеральные рефлексы. - Л. : ЛГУ, 1989. - 166 с.
96. Оганов Р.Г., Хальфин Р.А. Руководство по медицинской профилактике. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. Стр. 254.
97. Окуяма К., Джианг Д., Айхара К. Ультраструктурные изменения в легких на фоне гипоксической терапии: оценка терапевтической эффективности как разновидности импульсной терапии. // Пульмонология. 2004, №4, С.67-74.
98. Рагозин О.Н., М.В.Балыкин, Е.И.Чарикова. Механизмы реагирования ритмической структуры внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой на прерывистую нормобарическую гипоксию. // Пульмонология. 2004, №2. С.35-39

99. Разумникова О.М., Ковтун Л.Т., Кривошеков С.Г. Вызванная гипоксическим воздействием реакция кардиореспираторной системы у лиц с разным уровнем креативности // Физиология человека. 2013. №4. Стр. 105.
100. Романов А.И., Каллистов Д.Ю. Романова Е.А. Способ лечения синдрома обструктивного апноэ сна: Пат. 2160580, Россия, МПК А616 10/02// Учебно-научный центр мед. центра Упр. делами Президента Рос. Федерации.- №2000104677/14, заявл. 29.02.00; опубл.20.12.00, бюл.№35.
101. Самойленко А.В., Юров А.Ю. Структура системной гемодинамики при различных режимах искусственной вентиляции легких II Рос. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова.- 1998. -Т.84.-№1-2.-С.45-49.
102. Самойлов В.О., Максимов А.Л., Филиппова Е.Б., Королев Ю.Н., Голубев В.Н., Головина А.С., Савокина О.В., Лесова Е.М., Антоненкова Е.В., Мясников А.А., Кулешов В.И. Влияние интервальных гипоксических тренировок на функциональное состояние человека в условиях гипоксической гипоксии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. № 4. С. 158-163.
103. Саноцкая Н.В., Мациевский Д.Д. Диафрагмальный кровоток при повышенном сопротивлении дыханию // Бюл. exper. био. и мед. -1998.- Т.125.- №1.-С. 18-22.
104. Сафонов В. А., Лебедева М. А. Автоматия или ритмообразование в дыхательном центре // Физиология человека. 2003. Том 29, № 1. С. 108-121.
105. Сафонов В. А., Тарасова Н. Н. Нервная регуляция дыхания // Физиология человека . 2006. Том 32, № 4 . С. 64-76 .
106. Сафонов В. А., Тарасова Н. Н. Структурно-функциональная организация дыхательного центра // Физиология человека. 2006. - Т. 32 -№1.-С. 118-131.
107. Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. Оценка устойчивости разных групп инспираторных мышц к утомлению при физической нагрузке на фоне моделируемой обструкции дыхательных путей. // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 6. С. 114- 123.

108. Серебровская Т.В. Гипоксия-индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания (обзор) // Український пульмонологічний журнал. - 2005. - № 3 (приложение). - С. 77- 81.
109. Слоним А.Д. Минимизация и максимизация физиологических функций и природные физиологические адаптации организма. // Экология. - 1979. - № 4. - с. 5-12.
110. Солопов А.И., Горбанёва Е.П., Власов А.А., Воскресенский С.А. Функциональные реакции организма человека на регламентацию дыхания различными способами // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2010. Т. 44. № 5. С. 28-33.
111. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия // М. 2001. С.386
112. Справочник по пульмонологии / сост. Кузубова Н.А., Каменева М.Ю. под ред. А.Г. Чучалина, М.М. Ильковича. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. 928 с.
113. Таможников Д.В. Дополнительные средства повышения функциональных возможностей футболистов на этапах годового цикла тренировки // Современные проблемы науки и образования. 2014. №4. С.77
114. Таможников Д.В. Повышение функциональных возможностей футболистов посредством дополнительных воздействий на дыхательную систему // Физическое воспитание и спортивная тренировка. 2014. № 3. С. 64-71.
115. Титова Е.А. Влияние положительного давления в конце выдоха на функцию внешнего дыхания и клинические показатели при пневмонии // Пульмонология. -1998. -Т.34.- С. 40-44.
116. Ульмер Г. Физиология человека. Энергетический баланс. // М.:1986. Т.4. С.5-18
117. Уэйр Е.К., Ривс Дж.Т. Механизмы острых изменений реактивности легочных сосудов под действием гипоксии и гипероксии//Физиология и патофизиология легочных сосудов. М.1995. 255 с.

118. Чёмов В.В., Барабанкина Е.Ю., Солопов И.Н. Технология применения дополнительных эргогенических средств для развития специальной выносливости у бегунов-стайеров. Физическое воспитание и спортивная тренировка. 2013. № 1 (5). С. 41-46.
119. Чемов В.В., Гриценко С.Л., Горбанёва Е.П., Солопов А.И. Тренировка спортсменов с интервальными резистивно-респираторными нагрузками // Ученые записки университета им. П.Ф.Лесгафта, 2011. №3. С. 198-203.
120. Чёмов В.В., Москалёв О.А. Технология подготовки квалифицированных бегунов на средние дистанции при интеграции двигательных заданий и регламентированных режимов дыхания эргогенического воздействия. // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 6. С. 289.
121. Чемов В.В., Солопов И.Н., Барабанкина Е.Ю. Использование увеличенного аэродинамического сопротивления дыханию в тренировке легкоатлетов-метателей. // Культура физическая и здоровье. 2010. № 4. С. 21-24.
122. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22. № 5. С. 331-346.
123. Шик Л.Л., Канаев Н.Н. Руководство по клинической физиологии дыхания Л. Медицина. 1980. 376 с.
124. Шишкин Г.С., Гришин О. В., Никольская О.Э. Изменение легочных объёмов при дыхании холодным воздухом // Физиология человека. 1992. Т.18. №4. С. 12.
125. Шишкин Г.С., Гришин О. В., Устюжанинова Н.В., Гультяева В.В., Уманцева Н.Д. Состояния пульмонологического риска и их связь с заболеваниями органов дыхания у студентов в Новосибирске // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2004. №19. С. 17-21

126. Шишкин Г.С., Устюжанинова Н.В., Уманцева Н.Д. Стандартизированная оценка функции внешнего дыхания//Физиология человека. 2007. Т. 33. № 1. С. 125.
127. Югай Н.В. Изменения некоторых биохимических показателей крови у гребцов под влиянием интервальной гипоксической тренировки. // *Nuroxia Medical J.* - 1992.- № 2.- С. 17-18.
128. Ямборко П.В. Изменение физической работоспособности и функциональных резервов организма при резистивных инспираторно-экспираторных нагрузках// Дисс. канд. биол. наук. – М., 2005. С. 30.
129. Agostoni E., D'Angelo E., Torn G., Ravenna L. Effects of uneven elastic loads on breathing pattern of anaesthetized and conscious men // *Respirat. Physiol.*- 1977. -Vol. 30. -P. 153-168.
130. Altalag A., Road J., Wilcox P. Pulmonary functional tests in clinical practice. *Spirometry*. Springer: 2009 Chapter 1..P. 1-35.
131. Altose M.D., Kelsen S.G., Cherniack N.S. Respiratory responses to changes in airflow resistance in conscious man // *Respirat. Physiol.*- 1979. -Vol. 36.- P. 249-260.
132. Anderson E.J., Sylvia L.G., Lynch M., Sonnenberg L., Lee H., Nathan D.M. Comparison of energy assessment methods in overweight individuals. // *J Acad Nutr Diet*. 2014. Vol. 2. P. 273-278.
133. Arnold W., Ruf T., Reimoser S., Tataruch F., Onderscheka K., Schober F. Nocturnal hypometabolism as an overwintering strategy of red deer. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. V. 286, P. 174.
134. ATS, 2013
135. Axen K. Ventilatory responses to mechanical loads in cervical cord- injured humans. - *J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. Exercise Physiol.*- 1982,- Vol. 52.- P.748-756.

136. Bangsbo J., Madsen K., Kiens B., Richter E.A. Muscle glycogen synthesis in recovery from intense exercise in humans // American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. 1997. Vol. 36. P. 416-424
137. Bellani G, Foti G, Spagnolli E, Milan M, Zanella A, Greco M, Patroniti N, Pesenti A. Increase of oxygen consumption during a progressive decrease of ventilatory support is lower in patients failing the trial in comparison with those who succeed. // Anesthesiology. 2010. Vol.2. P. 378-385.
138. Berlin D. Hemodynamic consequences of auto-PEEP.// J Intensive Care Med. 2014 Vol. 29. №2. P. 81-86
139. Boer L.M., Asijee G.M., van Schayck O.C., Schermer T.R. How do dyspnoea scales compare with measurement of functional capacity in patients with COPD and at risk of COPD? // Prim Care Respir J. 2012. Vol. 21. №2. P. 202.
140. Bonora M., Boule M, Gautier H. Ventilatory strategy in hypoxic or hypercapnic newborns. // Biol Neonate. 1994.Vol. 65. P. 198-204.
141. Burdon J.W., Killian K.J. Stubbing D.C., Campbell E.M. Effect of background loads on the perception of added loads to breathing // J. Appl. Physiol.- 1983.- Vol. 54.- P. 1222-1228.
142. Burki N.K. Effects of added inspiratory loads on load detection threshold //J. Appl. Physiol. -1981. -Vol. 50.- P.162-164.
143. Burtscher M., Mairer K., Wille M. et al. Short term exposure to hypoxia for work and leisure activities in health and disease: which level of hypoxia is safe? // Sleep Breath. 2012. V. 16. № 2. P. 435.
144. Butler P.L., Jones D.R. The comparative physiology of diving in vertebrates // Adv. Compar. Physiol. Biochem. 1982. V.8. P.179-164.
145. Campbell E.J.M., Gandevia S.C., Killian K.J., Mahutte C.K., Rigg J.R.A. Changes in the perception of inspiratory resistive loads during partial curarisation //J. Physiol.(Gr.Brit.).- 1980. -Vol. 309.- P.93-100.

146. Capili B., Anastasi J.K. Exploratory study: evaluating the effects of fish oil and controlled diet to reduce triglyceride levels in HIV. // J Assoc Nurses AIDS Care. 2013. Vol. 3. P.276-282.
147. Chaudhary B.A., Burki N.K. Effects of airway anaesthesia on the ability to detect added inspiratory resistive loads // Clin. Sci. Mol. Med. -1978. -Vol.54. - P.621.-626.
148. Chiappa GR, Ribeiro JP, Alves CN, Vieira PJ, Dubas J, Queiroga F Jr, Batista LD, Silva AC, Neder JA. Inspiratory resistive loading after all-out exercise improves subsequent performance. Eur J Appl Physiol. 2009. Vol. 106. №2. P.297-303.
149. Coast J.R., Jensen R.A., Cassidi S.S., Ramanathan M., Jonson R.L. Cardiac output and consumption during inspiratory threshold loaded breathing // J. Appl. Physiol.- 1988. Vol. 64. P.1624-1628.
150. Cohen P.J., Alexander S.C., Smith T.C. et al. Effects of hypoxia and normocarbica on central blood flow and metabolism in conscious man // J. Appl. Physiol. 1967. V. 23. № 2. P. 184.
151. Colley P.S., Cheney F.W., Hlastala M.P. Ventilation – perfusion and gas exchange effects of sodium nitroprusside in dogs with normal and edematous lungs// Anesthesiology. 1979. Vol. 50. P. 489-495.
152. Cook T.R., Lescroël A., Chereil Y., Kato A., Bost C.A. Can foraging ecology drive the evolution of body size in a diving endotherm? // PLoS One 2013; 8:2
153. Cottraux J. A clinical trap: acute and chronic psychogenic dyspnea // Rev Prat. 2009. Vol. 59. №5. P. 615.
154. Counsilman J.E. Competitive swimming manual for coaches and swimmers. Bloomington, Indiana, Counsilman Co. 1977. 165 p.
155. Couture J., Iscoe S., Whitelaw W.A., Derenne J. Ph. Effect of flow resistive loading on ventilatory parameters in anesthetized man // Fed. Proc. -1977.- Vol.36.-P.490.

156. Daly I. de B., Hebb C. Pulmonary and bronchial vascular systems // London 1966. 432p.
157. D'Angelo E., Garzaniti N., Bellemare F. Inspiratory muscle activity during inloaded and obstructed rebreathing in dogs // J. Appl. Physiol. -1988.- Vol. 64. - P.90 -101.
158. Daubenspeck J.A. Influence of small mechanical loads on variability of breathing pattern // J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. Exercise Physiol.- 1981.- Vol. 50. -P.299-306.
159. Demensquita S., Aserinsky E. Partial airway occlusion during sleep and waking in the dog. // Respirat. Physiol. -1981. -Vol. 43.- P. 77-88.
160. Dodd D.S., Kelly S., Collen P.V., Engel L.A. Pressure-time product, work rate, and endurance during resistive breathing in humans // J. Appl. Physiol. - 1988.- Vol. 64.- P.1397-1404.
161. Downing S.E., Lee J.C., Nervous control of the pulmonary circulation // Annu. Rev. Physiol. 1980. Vol.42. P.199-210.
162. D'Urso A.D., Chapman K.R., Rebeck A.S. Effect of elastic loading on ventilatory pattern during progressive exercise // J. Appl. Physiol.- 1985. -Vol. 58.- P.34-38.
163. El-Manshawi A., Killian K.J., Summers E. et al. Breathlessness during exercise with and without resistive loading // J. Appl. Physiol.- 1986.- Vol. 61.- P.896-905.
164. Elsner R, Gooden B. Diving and asphyxia: a comparative study of animals and man. Monogr. Physiol. Soc. Cambridge University Press; 1983. Vol. 40. P. 1-138.
165. Gautier H. Hypoxia, hyperoxia and breathing. // J Biosci. 2006. Vol. 31. Pt. 2. P.185-190.
166. Gautier H. Interactions among metabolic rate, hypoxia, and control of breathing // J.Appl.Physiol. 1996. Vol. 81. № 2. P.521-527.

167. Gautier H., Bonora M. Ventilatory response to CO₂ and hypoxia during cold exposure in awake rats. // *Respir Physiol.* 1995 Vol. 99. P.105-112.
168. Gautier H., Bonora M., Schultz S.A., Remmers J.E. Hypoxia-induced changes in shivering and body temperature.// *J Appl Physiol.* 1987. Vol. 6. P. 2477-2484.
169. Gleeson K., Bendrick T., White D.P. Role of the nose in resistive load detection // *J. Appl. Physiol.* -1986. -Vol. 61.- P.1908-1913.
170. Gottfried S.B., Leech L., DiMarco A.F., Zaecardelli W., Altose M.D. Sensation of respiratory force following low cervical spinal cord transection // *J. Appl. Physiol.*- 1984. -Vol. 57. -P.989-994.
171. Grishin O.V., Grishin V.G., Uryumtsev D. Yu., Smirnov S.V. and Jilina I.G. Metabolic Rate Variability Impact on Very Low-Frequency of Heart Rate // *World Applied Sciences Journal.* 2012. Vol. 19. № 8. P. 1133-1139.
172. Grum C.M., Chauncey J.B. Conventional mechanical ventilation // *Clin. Chest. Med.* 1988. Vol.9.P.37-46.
173. Heindl S., Lehnert M., Criée C.P., Hasenfuss G., Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001. Vol. 164. P. 597-601.
174. Hill A.R., Kaiser D.L., Lu J.-Y., Rochester D.F. Steady-state response of conscious man to small expiratory resistive loads // *Respirat. Physiol.*- 1985. - Vol. 61.-P. 369-381.
175. Hochachka P.W, McClelland G.B. Cellular metabolic homeostasis during large-scale change in ATP turnover rates in muscles // *J.Exp.Biol.* 1997. Vol. 200. P.381-386.
176. Hochachka P.W. Defence strategies against hypoxia and hypothermia // *Science* 1986. V.231. P.234-241.
177. Hochachka P.W. Oxygen – A key regulatory metabolite in metabolic defense against hypoxia // *American Zoologist.* 1997. Vol. 37. № 6. P. 595.

178. Hochachka P.W., Rupert J.L., Monge C. Adaptation and conservation of physiological systems in the evolution of human hypoxic tolerance. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 1999; 124. 1-17.
179. Hochachka P.W., Somero G.N. Biochemical adaptation – mechanism and process in physiological evolution. New York: Oxford University Press; 2001.
180. Iber C., Berssenbugge A., Skatrud J.B., Dempsey J.A. Ventilatory adaptation to resistive loading wakefulness and non-rapid-eye-movement sleep// *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exercise Physiol.*- 1982.- Vol. 52.- P.607-614.
181. Im Hof V., West P., Yones M. Steady-state response of normal subjects to inspiratory resistive load// *J. Appl. Physiol.* -1986.- Vol. 60.-№1. -P.1471-1481.
182. Issa F.G., Sullivan C.E. Ventilatory and arousal responses to airway occlusion in man during sleep. - *Proc. Austral. Physiol. Pharmacol. Soc.*- 1981. -Vol. 12. - P.222.
183. JMA Global Health Committee. Enhancing International Contributions Centered on WMA Activities and Community Health // *JMAJ*, 2014. Vol. 57. №3. P. 123-134.
184. Jones G.L., Killian K.J., Summers E., Jones N.L. Inspiratory muscle forces and endurance in maximum resistive loading // *J. Appl. Physiol.* -1985. Vol. - 58.- P.1608-1615.
185. Jørgensen P.G., Arnemo J., Swenson J.E., Jensen J.S., Galatius S., Frøbert O. Low cardiac output as physiological phenomenon in hibernating, free-ranging Scandinavian brown bears (*Ursus arctos*) - an observational study // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2014; 12:36. Published online 2014. Sep. 16.
186. Kamat C. D. A long-term "memory" of HIF induction in response to chronic mild decreased oxygen normalization. / C.D. Kamat, J.E. Thorpe, S. Shenoy. // *BMC Cardiovascular Disorders.* - 2007. – Vol. 7. - N. 4.- P. 129-134. 181
187. Karadag F. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. / F. Karadag, H. Ozcan, A.B. Karul et al. // *Respir. Med.* - 2007. - Vol. 101. - N. 7. - P. 1439-1446.

188. Katayama K., Sato K., Matsuo H., Ishida K., Iwasaki K., Miyamura M. Effect of intermittent hypoxia on oxygen uptake during submaximal exercise in endurance athletes // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004. vol. 92. P. 75-83.
189. Killian K.J., Mahutte C.K., Howell J.B.L., Campbell E.J.M. Effect of timing, flow, lung volume and threshold pressures on resistive loading // *J. Appl. Physiol.*- 1980. -Vol. 49. -P.958-963.
190. Kira Sh., Rodbard S. Effects of histamine and acetylcholine on the isolated perfused lung lobe // *Quart. J. exp. Physiol.* 1971. Vol.56. P.1-11.
191. Kozett H., Rössler R., Versuchsordnung zu Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur // *Arch. Exp. Path. Pharmak.* 1940. Bd.195. S.71-74.
192. Laghi F., Goyal A. Auto-PEEP in respiratory failure. // *Minerva Anesthesiol.* 2012. Vol. 78. P. 201-221.
193. Lam Y.Y., Redman L.M., Smith S.R., Bray G.A., Greenway F.L., Johannsen D., Ravussin E. Determinants of sedentary 24-h energy expenditure: equations for energy prescription and adjustment in a respiratory chamber. // *Am J Clin Nutr.* 2014. Vol. 4. P. 834-842.
194. Levine B. D., Stray-Gundersen J. Dose-response of altitude training: how much altitude is enough? // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006. vol. 588. P. 233-247.
195. Lopata M., Pearl J.L. Diaphragmatic EMG and occlusion pressure response to elastic loading during CO₂ rebreathing in humans // *J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. Exercise Physiol.*- 1980. -Vol. 49. -P.669-675.
196. Louhevaara V.A. Physiological effects associated with the use of respiratory protective devices // *Scand J. Work Environ Health.* 1984. Vol.10. №5. P. 275.
197. Madden J.A., Dawson C.A., Harder D.R. hypoxia-induced activation in small isolated pulmonary arteries from cat//*J. Appl. Physiol.* 1985. Vol. 59. P. 113-118.
198. Mahler D.A., Waterman L.A., Ward J. et al. Validity and responsiveness of the self-administered computerized versions of the baseline and transition dyspnea indexes // *Chest.* 2007. Vol. 132. №4. P. 1283.

199. Mahutte C.K., Campbell E.J.M., Killian K.J. Theory of resistive load detection // *Respirat. Physiol.* -1983.- Vol. 51.- P. 131-139.
200. Mam V, Tanbe AF, Vitali SH, Arons E, Christou HA, Khalil RA. Impaired vasoconstriction and nitric oxide-mediated relaxation in pulmonary arteries of hypoxia- and monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. // *J Pharmacol Exp Ther.* 2010. Vol. 332. №2. P. 455-462.
201. Martin A.D., Smith B.K., Davenport P.D., Harman E., Gonzalez-Rothi R.J., Baz M., Layon A.J., Banner M.J., Caruso L.J., Deoghare H., Huang T.T., Gabrielli A. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. // *Crit. Care Med.* 2011.Vol. 15. №2. P. 84-96.
202. Martin J.G., De Troyer A. The behaviour of the abdominal muscles during inspiratory mechanical loading // *Respirat. Physiol.*- 1982. -Vol. 50.- P. 63-73.
203. Messonnier L. Geysant A. Hintzy F. Lacour J. R. Effects of training in normoxia and normobaric hypoxia on time to exhaustion at the maximum rate of oxygen uptake // *Eur J Appl Physiol* 2004. V. 92, № 4-5. P. 470-476.
204. Messonnier L. Geysant A. Hintzy F. Lacour J. R. Effects of training in normoxia and normobaric hypoxia on time to exhaustion at the maximum rate of oxygen uptake // *Eur J Appl Physiol.* 2004. vol. 92. № 4-5. P. 470-476.
205. Milic-Emili J., Zin W.A. Breathing responses to imposed mechanical loads // *Handbook of physiology. Sect 3. The respiratory system.* Bethesda.- 1986. - Vol. 2.-P.751-769.
206. Milledge J., Ward M., Williams E. Cardiorespiratory response to exercise in man repeatedly exposed to extreme altitude // *J. Appl. Physiol.* 1983. V. 55. P. 1379-1385.
207. Miller S, Davenport P. Perception of multiple-breath inspiratory resistive loads in males and females. // *Biol Psychol.* 2010 Vol. 84 №1. P.147-149.

208. Miller S, Davenport P. Subjective ratings of prolonged inspiratory resistive loaded breathing in males and females. // *Psychophysiology*. 2015. Vol. 52. №1. P. 90-97.
209. Mortola J.P. How newborn mammals cope with hypoxia. // *Respir. Physiol*. 1999. Vol.2-3. P. 95-103.
210. Mortola J.P. Implications of hypoxic hypometabolism during mammalian ontogenesis//*Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2004. V. 141. P. 345.
211. Moudgil R., Michelakis E.D., Archer S.L.Hypoxic pulmonary vasoconstriction // *J. Appl. Physiol*. 2005.V. 98. P. 390.
212. Moudgil R., Michelakis E.D., Archer S.L.Hypoxic pulmonary vasoconstriction // *J. Appl. Physiol*. 2005.Vol. 98. P. 390.
213. Murray T.R., Chen L., Marshall B.E., Macarak E.J.Hypoxic contraction of cultured pulmonary vascular smooth muscle cells // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*.1990. № 3. P. 457.
214. Muxfeldt E.S., Margallo V., Costa L.M., Guimarães G., Cavalcante A.H., Azevedo J.C., de Souza F., Cardoso C.R., Salles G.F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial// *Hypertension*. 2015.Vol. 65. P. 736-742.
215. Muza S.R., McDonald S., Zechmann F.W. Comparison of effects perception of inspiratory and expiratory resistanse // *J. Appl. Physiol*. -1984.- Vol. 56.- P.211-216.
216. Neuhaus K.L., Crie C.P. Mechanical determinants of the inspiratory duty cycle. - In: *Clinical Respiratory Physiology*. -Bratislava.- 1983.-P.69.
217. Pallin M., Hew M., Naughton M.T. Is non-invasive ventilation safe in acute severe asthma? // *Respirology*. 2015 Feb; Vol.20. № 2.-P.251-257
218. Panneton W.M. The mammalian diving response: an enigmatic reflex to preserve life? // *Physiology (Bethesda)*. 2013. Vol.5. P.284-297

219. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L. et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea // *Am J. Respir Crit Care Med.* 2012. Vol. 185. №4. P. 435.
220. Peake M.D., Harabin A.L., Brennan N.J., Sylvester J.T. Steady state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species // *J. Appl. Physiol.* 1981.V. 51. P. 1214.
221. Ponsot E., Dufour S.P., Zoll J. Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. II. Improvement of mitochondrial properties in skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* 2006. V. 100, № 4. P. 57.
222. Porcelli M.J., Gugelchuk G.M. A trek to the top: a review of acute mountain sickness // *J. Am Osteopath Assoc.* 1995. Vol. 95. №12. P. 718.
223. Pulletz S, Elke G, Zick G, Schädler D, Reifferscheid F, Weiler N, Frerichs I. Effects of restricted thoracic movement on the regional distribution of ventilation. // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010. Vol. 54. №6. P. 751-760.
224. Radziievs'kyi P.O. Mechanisms of adaptation to intermittent hypoxic training course in sportsmen of high qualification // *Fiziol. Zh.* 2005. vol. 51. P. 90-95.
225. Reeves J.T., Grover R.F., McMurtry I., Weir E.K. Pulmonary vascular reactivity. // *Bull. Eur. Physiopatol. Resp.* 1985. Vol. 21. P. 583-590.
226. Revelette W.R., Wiley R.L. Plasticity of the mechanism subserving inspiratory load perception// *J. Appl. Physiol.* 1987. Vol. 62 p.1901-1906.
227. Revelette W.R., Zechmann F.W., Parker D.E., Wiley R.L. Effect of background loading on perception of inspiratory loads // *J. Appl. Physiol.* -1984. - Vol. 56.- P.404-410.
228. Romer L.M., Lovering A.T., Haverkamp H.C., Pegelow D.F., Dempsey J.A. Effect of inspiratory muscle work on peripheral fatigue of locomotor muscles in healthy humans. *J Physiol.* 2006. №571 (Pt 2). P.425-439.
229. Roussos C., Fixley M., Gross D., Maklem P.T. Fatigue of inspiratory muscles and their synergic behavior//*J. Appl. Physiol.* -1979. -Vol. 46. -P.897-904.

230. Ruiz J.R., Ortega F.B., Rodríguez G., Alkorta P., Labayen I. Validity of resting energy expenditure predictive equations before and after an energy-restricted diet intervention in obese women. // PLoS One. 2011; 6(9).
231. Saiki C., Mortola J.P. Effect of 2,4-dinitrophenol on the hypometabolic response to hypoxia of conscious adult rats // Journal of Applied Physiology. Vol. 2. 1997. P. 537-542.
232. Sani R., Younes M. Steady-state response of normal subjects to an inspiratory sinusoidal pressure load// J. Appl. Physiol.- 1988. -Vol. 64. -P.511-520.
233. Santa Cruz R., Rojas J.I., Nervi R., Heredia R., Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. // Cochrane Database Syst. Rev. 2013.
234. Sheel A.W., Derchak P.A., Morgan B.J., Pegelow D.F., Jacques A.J. and Dempsey J.A. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. Journal of Physiology. 2001, Vol. 537.1, P.277–289.
235. Simonides W.S. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. / W.S. Simonides, M.A. Mulcahey, E.M. Redout et al. // The Journal of Clinical Investigation. - 2008. - Vol. 118. - N. 3. - P. 975-983.
236. Simonsson B.G. Reflex control of airways caliber // Bull. Europ. Phys.-path. Resp. 1972. Vol.8 P.439-446.
237. Smeraglio A.C., Kennedy E.K., Horgan A., Purnell J.Q., Gillingham M.B. Change in postprandial substrate oxidation after a high-fructose meal is related to body mass index in healthy men. // Nutr Res. 2013. Vol. 6. P. 435-441.
238. Sommer N., Dietrich H., Schermuly R.T. et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms // Eur. Respirat. J. 2008. V. 32. № 6.P. 1639.

239. Spires J., Gladden L.B., Grassi B., Goodwin M.L., Saidel G.M., Lai N. Distinguishing the effects of convective and diffusive O₂ delivery on VO₂ on-kinetics in skeletal muscle contracting at moderate intensity. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013. Vol. 5. P. 512-521.
240. Squires K.A., De Paoli A.G., Williams C., Dargaville P.A. High-frequency oscillatory ventilation with low oscillatory frequency in pulmonary interstitial emphysema. // *Neonatology*. 2013. Vol. 104. №4. P.243-249.
241. St Croix C.M., Morgan B.J., Wetter T.J., Dempsey J.A. Reflex effects from a fatiguing diaphragm increase sympathetic efferent activity (MSNA) to limb muscle in humans. *Journal of Physiology* 2000. V. 529. P. 493–504.
242. Staub N.C. Site of hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Chest*. 1985. V. 88. № 4. P. 240.
243. Steinback C.D., Salzer D., Medeiros P.J. et al. Hypercapnic vs. hypoxic control of cardiovascular, cardiovagal, and sympathetic function // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2009. V. 296. № 2. P.402.
244. Stubbing D.G., Ramsdale E.H., Killian K.J., Campbell E.J.M. Psychophysics of inspiratory muscle force // *J. Appl. Physiol.* -1983. -Vol. 54.- P.1216-1221.
245. Swan H., Schatte C.L. Antimetabolic extract from the brain of the hibernating ground squirrel, *Citellus tridecemlineatus* // *Scient*. 1977. V.195. P. 84-85.
246. Sylvester J.T., Shimoda L.A., Aaronson P.I., Ward J.P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction// *Physiol. Rev.*2012. V. 92. № 1. P. 367.
247. Tack M., Altose M.D., Cherniack N.S. Effects of aging on sensation of respiratory force and displacement // *J. Appl. Physiol.* -1983.- Vol. 55.- P.1433-1440.
248. Taylor C.R., Karas R.H., Weibel E.R., Hoppeler H. Adaptive variation in the mammalian respiratory system in relation to energetic demand.// *Respir Physiol*. 1987. Vol. 1 P. 1-127

249. Thilenius O.G., Candiolo B.M., Beng J.L. Effect of adrenergic blockade on hypoxia – induced pulmonary vasoconstriction in awake dogs // *Amer. J. Physiol.* 1967. Vol.213. P.990-998.
250. Townsend N.E., Gore C.J., Hahn A.G., McKenna M. J., Aughey R. J., Clark S. A., Kinsman T., Hawley J. A., Chow C. M. Living high-training low increases hypoxic ventilatory response of well-trained endurance athletes // *J. Appl. Physiol.* 2002. vol. 93. № 4. P. 1498-1505.
251. Tucker A., Wir E.K., Grover R.F., Reeves J.T. Oxygen-tension-dependent pulmonary vascular responses to vasoactive agents // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1976. Vol. 55. P. 251-257.
252. Vail E.G. Respiratory mechanics and airway collapse // *Aerospace med.* 1971. Vol.42. P.975-979.
253. Villa J. G., Lucia A., Marroyo J. A., Avila C., Jimenez F., Garcia-Lopez J., Earnest C. P., Cordova A. Does intermittent hypoxia increase erythropoiesis in professional cyclists during a 3-week race? // *Can J Appl Physiol.* 2005. vol. 30. P. 61-73.
254. Vitaliti G., Wenzel A., Bellia F., Pavone P., Falsaperla R. Noninvasive ventilation in pediatric emergency care: a literature review and description of our experience.// *Expert Rev. Respir. Med.* 2013. Vol. 7. №5. P.545-552.
255. Ward M.E., Stubbing S.G. Effect of chronic lung disease on the perception of added inspiratory loads. *Am. Rev. Respir. Dis.* -1985.- Vol. 132.- P. 652-656.
256. Wasserman K.W., Whipp B.J., Casaburi R. Respiratory control during exercise // *Handbook Physiol.* 1986. Sect. 3. The respiratory system. V. 2. Part. 2. P. 595.
257. West J.B. *Respiratory Physiology: The Essentials* / 8th ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2008. 180 p.
258. Whitelaw W.A., Derenne J.P., Noble S., McBride B. Similarities between behavior of respiratory muscles in breath-holding and elastic loading // *Respirat. Physiol.* -1988. -Vol. 72.- P. 151-162.

259. Widdicombe J.G. Regulation of tracheobronchial smooth muscle // *Physiol. Rev.* 1963. Vol.43. P.1-37.
260. Wiegand L., Zwillich C.W., White P. Sleep and the ventilatory response to resistive loading in normal men // *J. Appl. Physiol.* -1988. -Vol. 64.- P.1186-1195.
261. Wiley R.L., Davenport P.W., Zechmann F.W. Ability of man to discriminate between resistive and elastic loads to inspiration // *Fed. Proc.* -1977. - Vol. 36.- P. 476.
262. Wugman B., Levy P., Gumery P.Y. Diaphragmatic and abdominal activity during expiration with resistive expiratory loading in human subjects // *Eur. Respirat J.*-1989. -Vol. 2. -P. 384.
263. Zang L., Wu X., Jiand S. Multistage evaluation scale, differential threshold steps and equivalent sensation contours of respiratory flow-resistive load sensation//*Sci. Sin. Ser. B.* -1988. -Vol. 31. -P.204-216.
264. Zasslow M.A., Benumof J.L.,Trousdale F.R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and the size of hypoxic compartment // *J. Appl. Physiol.* 1982. Vol. 53. P. 626-630.
265. Zechman F.W., Muza S.R., Davenport P.W., Wiley R.L., Shelton R. Relationship of transdiaphragmatic pressure and latencies for detecting added inspiratory loads //*J. Appl. Physiol.* -1985.- Vol. 58.- P.236-243.
266. Zechman F.W., Wiley R.L. Afferent inputs to breathing: respiratory sensation // *Handbook of physiology. Sect.3. The respiratory system.* Bethesda.- 1986. - Vol. 2. -No 1. -P. 449-474.