

АДАПТАЦИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ К ГИПОКСИИ РАЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Л. А. БЕЛЬЧЕНКО

Новосибирский государственный университет

ADAPTATION OF HUMANS AND ANIMALS TO VARIOUS KINDS OF HYPOXIA

L. A. BELCHENKO

The mechanisms of adaptation of humans and higher animals to oxygen deficiency which occur, e.g., at high altitudes, during diving or hard physical work, are described. Similarities and differences in adaptive reactions of an organism to oxygen deficiency of various origins are discussed. The role of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in maintaining the oxygen homeostasis is shown.

Описаны механизмы адаптации человека и высших животных к дефициту кислорода, возникающему, например, в условиях высокогорья, при нырянии или выполнении тяжелой физической работы. Обсуждаются сходство и различие адаптивных реакций организма при различных путях возникновения кислородной недостаточности. Рассмотрена роль белкового фактора транскрипции HIF-1 в поддержании кислородного гомеостаза.

www.issep.rssi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия – кислородная недостаточность – состояние, возникающее при недостаточном снабжении тканей организма кислородом или нарушении его использования в процессе биологического окисления.

На рис. 1 представлены основные этапы поступления кислорода из атмосферы к внутриклеточным структурам. Причиной гипоксии может стать нарушение на любом из них, обусловленное патологическими процессами в организме.

Здоровый организм может оказаться в состоянии гипоксии, если потребность в кислороде (кислородный

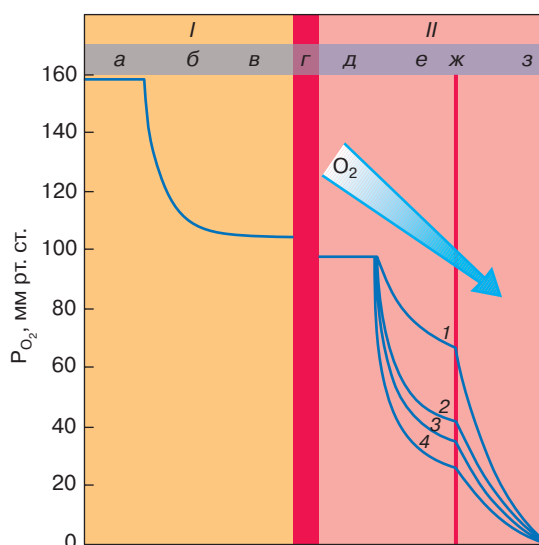


Рис. 1. Каскад парциального напряжения кислорода в процессе его транспорта в организме (по Ноздрачеву, 1991): I – газовая среда, II – кровь; а – атмосфера, б – воздухоносные пути, в – легочные альвеолы, г – барьер “легкие–кровь”, д – артерии, е – капилляры тканей, ж – барьер “кровь–ткани”, з – тканевая жидкость–клетки–митохондрии. Цифрами обозначены капилляры почек (1), мышц (2), мозга (3) и сердца (4) (в сердце поглощение O_2 наиболее интенсивно)

запрос) выше, чем возможность ее удовлетворить. Наиболее распространенными причинами возникновения такого состояния являются:

- 1) низкое содержание кислорода во вдыхаемом воздухе в условиях высокогорья;
- 2) временное прекращение или ослабление легочной вентиляции при нырянии на различную глубину;
- 3) возрастание потребности в кислороде при выполнении мышечной работы.

В первых двух ситуациях при сохраненной или даже сниженной потребности в кислороде уменьшается возможность его получения, тогда как при выполнении мышечной работы возможности обеспечения кислородом отстают от растущей потребности, связанной с повышенным расходом энергии.

Кислород необходим для процессов окислительно-фосфорилирования, то есть для синтеза АТФ, и его дефицит нарушает протекание всех процессов в организме, зависящих от энергии АТФ: работу мембранных насосов, транспортирующих ионы против градиента, синтез медиаторов и высокомолекулярных соединений — ферментов, рецепторов для гормонов и медиаторов. Если это происходит в клетках центральной нервной системы, нормальное протекание процессов возбуждения и передачи нервного импульса становится невозможным и начинаются сбои в нервной регуляции функций организма.

Нехватка кислорода стимулирует использование организмом дополнительных, анаэробных источников энергии — расщепления гликогена до молочной кислоты. Выход энергии АТФ при этом мал. Кроме того, возникают неприятности в виде закисления внутренней среды организма молочной кислотой и другими недоокисленными метаболитами. Сдвиг рН еще более ухудшает условия деятельности высокомолекулярных структур, способных функционировать в узком диапазоне рН и быстро теряющих активность при увеличении концентрации H^+ -ионов.

Пребывание на высоте, выполнение физической работы, ныряние на различную глубину — нормальный элемент существования многих высших организмов, что свидетельствует о возможности адаптации к возникающим в этих случаях гипоксическим состояниям. Как показано далее, основные адаптивные стратегии являются общими для всех этих случаев:

- 1) пытаться поддерживать энергообеспечение организма, то есть синтез АТФ, на необходимом уровне путем борьбы за кислород;
- 2) снизить потребность организма в энергии, то есть уменьшить активность и уровень метаболизма;

3) использовать анаэробные процессы синтеза АТФ, но повысить толерантность, то есть способность переносить сдвиги кислотно-щелочного равновесия [1, 5].

Однако при принципиальной общности адаптивных механизмов происхождение гипоксического состояния накладывает определенный отпечаток на структуру адаптации. Например, в условиях высокогорья в борьбе за кислород основная нагрузка ложится на системы транспорта (дыхание и кровообращение), что приводит к адаптивному увеличению их мощности. А при нырянии эта стратегия бесперспективна и обеспечение снабжения тканей кислородом достигается путем увеличения его запасов в организме. Очевидно также, что уменьшение активности и соответственно уровня метаболизма — хорошая стратегия адаптации к нырянию или пребыванию в высокогорье, но при выполнении мышечной работы она неприемлема. Тем не менее общих черт в адаптации к гипоксиям разного происхождения гораздо больше, чем различий, поэтому рассмотрим подробно картину адаптации к высотной гипоксии, а затем обратимся к особенностям адаптивных изменений при мышечной работе и нырянии.

АДАПТАЦИЯ К УСЛОВИЯМ ВЫСОКОГОРЬЯ

При подъеме на высоту одновременно уменьшаются атмосферное давление, парциальное давление кислорода в атмосфере и легочных альвеолах. На высоте 4500 м, где расположены самые высокогорные поселения человека, парциальное давление кислорода в легочных альвеолах в два с лишним раза ниже, чем на уровне моря. Даже при подъеме на меньшие высоты организм начинает ощущать недостаток кислорода, несмотря на высокую способность гемоглобина крови к связыванию кислорода. При значительной кислородной недостаточности может возникнуть совокупность физиологических расстройств, которая называется горной или высотной болезнью.

Адаптация к высотной гипоксии бывает краткосрочной или долговременной. Краткосрочная адаптация — это быстрый ответ организма на гипоксию как на стрессорный фактор с целью компенсации возникающих в организме отклонений от равновесного состояния. Механизмы такого ответа в организме существуют и включаются “с места” при необходимости, в данном случае при снижении содержания кислорода в артериальной крови от 80 до 50 мм рт. ст. и ниже. Первая реакция — борьба за кислород, за поддержание его нормальной концентрации в крови. Действие гипоксии на интерорецепторы приводит к мобилизации транспортных систем. Увеличиваются частота дыхания, частота сердечных сокращений, минутный объем крови, количество основного переносчика кислорода — гемоглобина за счет выброса эритроцитов из депо (в первую

очередь из селезенки). На первом этапе всегда наблюдается перераспределение крови в организме, увеличение мозгового и коронарного кровотока за счет снижения кровотока в других органах. Коронарный кровоток при острой гипоксии может увеличиваться в два-три раза. Активация транспортных систем осуществляется симпатическим отделом вегетативной нервной системы.

Одновременно с борьбой за кислород включаются механизмы анаэробного гликолиза. Норадреналин, выступающий как медиатор симпатического отдела нервной системы и вместе с адреналином как гормон мозгового слоя надпочечников, через систему внутриклеточных посредников активирует ключевой фермент расщепления гликогена – фосфоорилазу.

Краткосрочные механизмы адаптации могут быть эффективны только на относительно небольших высотах и в течение непродолжительного времени. Увеличенная нагрузка на сердце и дыхательную мускулатуру требует дополнительного расхода энергии, то есть повышает кислородный запрос. Вследствие интенсивного дыхания (гипервентиляции легких) из организма интенсивно удаляется CO_2 . Падение его концентрации в артериальной крови ведет к ослаблению дыхания, так как именно CO_2 является основным стимулятором дыхательного рефлекса. В тканях накапливаются кислые продукты анаэробного гликолиза.

Стратегия долговременной адаптации – смещение основного поля деятельности с механизмов транспорта на механизмы утилизации кислорода, на повышение экономичности использования ресурсов, имеющихся в распоряжении организма. Это достигается в первую очередь стимуляцией биосинтетических процессов в системах транспорта, регуляции и энергообеспечения, что увеличивает их структурный потенциал и резервную мощность. В системах транспорта это разрастание сосудистой сети (ангиогенез) в легких, сердце, головном мозге, рост легочной ткани, увеличение количества эритроцитов в крови. В регуляторных системах, это, с одной стороны, увеличение активности ферментов, ответственных за синтез медиаторов и гормонов, а с другой – увеличение числа рецепторов к ним в тканях. Наконец, в системах энергообеспечения – увеличение числа митохондрий и ферментов окисления и фосфорилирования, синтез гликолитических ферментов.

Ключевую роль в индукции эритропоэза, ангиогенеза и гликолиза играет железосодержащий белок HIF-1 (Hypoxia inducible factor), активирующийся при гипоксии [6]. Он усиливает транскрипцию генов эритропоэтина, фактора роста сосудов, ферментов гликолиза, вызывая комплексный ответ на долговременную гипоксию. Разрастание сосудистой сети сердца и головного мозга создает дополнительные резервы для снабжения этих органов кислородом и энергетическими ресурса-

ми. Увеличение емкости сосудистого русла снижает его общее сопротивление. Рост сосудистой сети в легких в сочетании с увеличением диффузионной поверхности легочной ткани обеспечивает возможность повышения газообмена [1].

Система крови претерпевает комплекс изменений. Увеличение секреции гормонов – эритропоэтина стимулирует эритропоэз в красном костном мозге, что приводит к увеличению числа эритроцитов, содержания гемоглобина (Hb) и в итоге к возрастанию кислородной емкости крови. Помимо типичного для взрослого организма HbA появляется эмбриональный HbF, обладающий большим сродством к кислороду и способный присоединять его при более низком напряжении кислорода в альвеолярном воздухе. На рис. 2 представлена кривая диссоциации оксигемоглобина, описывающая зависимость процента насыщения гемоглобина кислородом от его парциального напряжения в крови. Чем больше доля HbF, тем больше кривая сдвинута влево. Аналогичный сдвиг кривой наблюдается у лам, обитающих в Андах на высоте около 5000 м. Благодаря увеличению активности многих ферментов молодые эритроциты обладают более высоким уровнем энергообмена и повышенной устойчивостью [3].

Повышается содержание в эритроците 2,3-дифосфоглицерата, способствующего освобождению кислорода из комплекса с гемоглобином в тканях. Увеличение кислородной емкости крови дополняется повышением

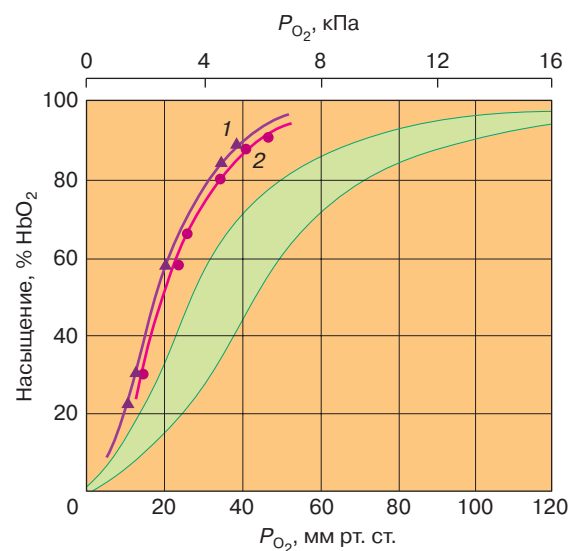


Рис. 2. Кривые диссоциации оксигемоглобина у обитателей высокогорья викуны (1) и ламы (2) и у равнинных млекопитающих (по: Hall et al., 1936). Зеленым цветом выделена зона, соответствующая вариациям у разных видов равнинных млекопитающих

концентрации в миокарде и скелетных мышцах мышечного белка — миоглобина, способного переносить кислород в зоне более низкого парциального давления, чем гемоглобин.

Увеличение резервной мощности тканей и органов сочетается с возрастанием экономичности их функционирования. Так, на высоте 4350 м у горцев коронарный кровоток и потребление кислорода миокардом на 30% меньше, чем у обитателей равнин на уровне моря при той же работе сердца. Это обусловлено увеличением числа митохондрий на единицу массы миокарда, возрастанием активности митохондриальных ферментов и скорости фосфорилирования и как следствие — большим выходом АТФ на единицу субстрата при одном и том же уровне потребления кислорода. В итоге увеличивается способность сердца к извлечению и использованию кислорода из протекающей крови при его низких концентрациях.

Оптимизация механизмов утилизации кислорода в процессе долговременной адаптации позволяет ослабить нагрузку на транспортные системы. Частота дыхания и сердцебиения снижается, минутный объем сердца уменьшается. На высоте 3800 м ткани горца извлекают 10,2 мл O₂ из каждых 100 мл крови против 6,5 мл у молодого здорового жителя равнин. При этом горец обладает большими резервами повышения утилизации кислорода при выполнении мышечной работы и способен выполнить большую нагрузку, обладая большей резервной мощностью сердца и легких.

Вполне логичным с точки зрения оптимизации процессов является увеличение мощности гликолиза в эритроцитах, головном мозге, миокарде и других тканях в процессе длительной адаптации к гипоксии, так как для окисления 1 г углеводов требуется меньше кислорода, чем для окисления такого же количества жиров. Повышается активность ферментов, расщепляющих глюкозу и гликоген, появляются новые изоформы ферментов, более соответствующие анаэробным условиям, увеличиваются запасы гликогена. Опасность сдвига рН при усилении анаэробного гликолиза предотвращается увеличением щелочного резерва крови.

При длительном воздействии высотной гипоксии происходит перестройка деятельности основных регуляторных систем. На первом этапе гипоксического воздействия происходит неспецифическая стрессорная активация симпатического отдела нервной системы, комплекса гипоталамус—гипофиз—надпочечники (ГПН) и щитовидной железы (ЩЖ), которые играют основную роль в мобилизации транспортных систем, усиливают расщепление жиров, углеводов и другие метаболические процессы [5].

В процессе долговременных гипоксических воздействий активируется синтез РНК и белка в различных отделах нервной системы, и в частности в дыхательном центре, что усиливает его регуляторные возможности и обеспечивает возможность усиления дыхания при низких концентрациях CO₂ в крови. Улучшается координация дыхания и кровообращения. Возрастает мощность гормональных звеньев и их экономичность. С одной стороны, увеличивается мощность системы синтеза гормонов и медиаторов, в частности адреналина и норадреналина, что позволяет быстро мобилизовать стресс-реакции при различных ситуациях. С другой стороны, увеличение числа рецепторов к гормонам и медиаторам повышает чувствительность к ним тканей и органов и тем самым снижает их расход. Активируются стресслимитирующие системы, увеличивается секреция в ЦНС веществ, являющихся антагонистами адреналина и норадреналина и ослабляющих их эффекты (эндорфины, энкефалины, γ-аминомасляная кислота). Отмечается также ослабление функции ЩЖ, то есть избыточная стимуляция ответных реакций организма гасится. Это приводит к тому, что уровень основного обмена в процессе адаптации может снижаться по сравнению с организмами, обитающими на уровне моря. Уменьшение потребности в кислороде вызывает снижение нагрузки на систему дыхания и кровообращения и уменьшение чувствительности животных к кислородной недостаточности.

Таким образом, процессы, направленные на увеличение обеспечения организма энергией (оптимизация транспорта кислорода и глюкозы, усиление возможностей системы гликолиза и окислительного фосфорилирования), развиваются одновременно с понижением потребности в энергии и устойчивости к пониженному содержанию кислорода. Адаптация к высокогорной гипоксии демонстрирует высшую степень интеграции процессов, протекающих на молекулярном и клеточном уровнях в рамках целостного организма высших животных и человека.

АДАПТАЦИЯ К ГИПОКСИИ ПРИ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ

Реакция целого организма при выполнении мышечной работы направлена как на обеспечение мышечной деятельности, так и на поддержание при этом основных гомеостатических параметров. Причиной возникновения гипоксии являются повышенный расход энергии АТФ и, следовательно, резко возрастающая потребность мышц в кислороде, активно расходуемом на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях. При краткосрочной адаптации происходит нейроэндокринная стимуляция транспортных систем: увеличивается объем легочной вентиляции, минутный

объем сердца. Перераспределяется кровоток в пользу работающей мускулатуры, сердца, мозга за счет внутренних органов и кожи (так что при высокой интенсивности работы может даже наблюдаться анемизация внутренних органов). При этом активация систем дыхания и кровообращения ограничена как их структурно-функциональными возможностями, так и функциональными возможностями центрального аппарата их регуляции. У нетренированного организма эти возможности меньше, чем у тренированного. Возрастает частота, а не глубина дыхания, наблюдается дискоординация между вентиляцией и кровотоком в легких, а также между дыханием и движениями, минутный объем сердца возрастает в основном за счет увеличения частоты сердечных сокращений. Таким образом, как и при высотной гипоксии, наблюдается максимальная по уровню и неэкономичная гиперфункция систем, ответственных за адаптацию, утрата функционального резерва. В результате двигательные реакции оказываются неадекватными по интенсивности, длительности и точности. При длительных тренировках, как и при адаптации к горной гипоксии, происходит перенос основной тяжести с процессов транспорта на процессы утилизации кислорода, на повышение их экономичности. На единицу выполненной работы потребляется меньшее количество кислорода. Все это подкрепляется изменениями на молекулярном, субклеточном, клеточном и тканевом уровнях. Одновременно увеличиваются мощность и экономичность функционирования двигательного аппарата, совершенствуется межмышечная координация.

Особенности адаптации к гипоксии при мышечной работе проявляются в характере изменений, наблюдаемых в самих мышцах в зависимости от тяжести и длительности физической нагрузки. При умеренных, но длительных нагрузках степень возникающей гипоксии ниже, чем при интенсивной работе, которая не может выполняться продолжительно.

В связи с этим при постоянной тренировке к умеренной работе разрастание сосудистой сети в мышцах, сердце, легких, увеличение числа митохондрий и изменение их характеристик, возрастание синтеза окислительных ферментов, усиление эритропоэза, ведущее к увеличению кислородной емкости крови, позволяют снизить уровень гипоксии или предотвратить ее. Выполнение интенсивной работы приводит к возникновению гипоксии при любой длительности тренировок. Специфика такой работы состоит в том, что расход кислорода и субстратов окисления в мышцах в единицу времени столь велик, что быстро восполнить их запасы усилением работы транспортных систем нереально. Мышцы, способные к выполнению такой нагрузки, фактически работают при этом в автономном режиме,

рассчитывая на собственные ресурсы. На первые роли выходят процессы анаэробного гликолиза — малоэффективные, сопровождающиеся накоплением нежелательного метаболита — молочной кислоты и соответственно сдвигом рН, но единственно надежные в этой ситуации.

Поэтому в процессе адаптации к интенсивной (как правило, кратковременной) работе в мышцах развивается иной спектр адаптивных приспособлений, чем к длительной умеренной работе. Увеличивается мощность системы анаэробного гликолиза за счет повышенного синтеза гликолитических ферментов, повышаются запасы гликогена и креатинфосфата — источников энергии для синтеза АТФ. Увеличены мощность эндоплазматической сети в мышечных волокнах и количество хранящегося в ней Ca^{2+} , играющего одну из главных ролей в сокращении. Это позволяет отвечать мощным залповым выбросом кальция из цистерн сети в ответ на приходящий к мышцам импульс возбуждения и тем самым увеличивать мощность сокращения. Усилен биосинтез сократительных белков, повышена активность АТФазы — фермента, расщепляющего АТФ, необходимую для сокращения [2].

Все эти реакции не устраняют развития тканевой гипоксии и приводят к накоплению больших количеств недоокисленных продуктов. Поэтому важным аспектом адаптивных реакций в этом случае является формирование толерантности, то есть устойчивости к сдвигу рН. Это обеспечивается увеличением мощности буферных систем крови и тканей, возрастанием так называемого щелочного резерва крови. Увеличивается также мощность системы антиоксидантов в мышцах, что ослабляет или предотвращает перекисное окисление липидов клеточных мембран — один из основных повреждающих эффектов стресс-реакции.

При тренировке к интенсивной работе чувствительность дыхательного центра к углекислому газу снижена, что защищает дыхательную систему от ненужного перенапряжения. При систематическом выполнении умеренных физических нагрузок, сопровождающихся усилением легочной вентиляции, дыхательный центр, напротив, повышает чувствительность к CO_2 , что обусловлено понижением его содержания вследствие вымывания из крови при усиленном дыхании.

АДАПТАЦИЯ НЫРЯЮЩИХ ОРГАНИЗМОВ К ГИПОКСИИ

Легкие водных млекопитающих (дельфинов, тюленей, китов) или таких околоводных животных, как ондатра, бобр, приспособлены к дыханию атмосферным воздухом. Если организм, дышащий воздухом с помощью легких, вынужден опускаться под воду, гипоксия

возникает из-за невозможности извлечь кислород из воды или принести его с собой под воду в неограниченных количествах. Поскольку пребывание на глубине сопряжено с выполнением мышечной работы, чаще всего связанной с поиском и поглощением пищи, то длительность ныряния определяется в первую очередь количеством доступной АТФ. При исчерпании энергоресурсов и недостатке кислорода организм включает анаэробный гликолиз, что ведет к таким же последствиям, как при высотной гипоксии. Диапазон длительности пребывания под водой составляет от 1–4 мин у человека до двух часов у кита-бутылконоса. При соблюдении общих стратегий адаптации к гипоксии при нырянии выражены и ее специфические черты. В связи с необходимостью задержки дыхания при нахождении под водой невозможной становится активация внешнего дыхания, типичного для краткосрочной адаптации к высотной гипоксии или гипоксии при мышечной работе. Поэтому борьба за поддержание кислородного гомеостаза наиболее ярко проявляется в увеличении запасов кислорода, уносимого под воду [1].

Из рис. 3 следует, что основной запас кислорода у ныряльщиков находится не в легких, а в крови и мышцах, в комплексе с Hb и Mb (миоглобином). Концентрация Mb у тюленя Уэддела, способного находиться под водой до 40 мин, в семь раз выше, чем у быка. А высокая концентрация Hb в сочетании с разрастанием сосудистого русла приводит к существенному увеличению кислородной емкости крови. Запасание кислорода в легких нецелесообразно для китов или тюленей, ныряющих глубоко и надолго, из-за увеличения плавучести, ограничивающей глубину погружения, и возможности развития кессонной болезни при всплытии. Другое дело – организмы, ныряющие неглубоко и ненадолго. Для них объем вдоха, который можно сделать перед погружением, лимитирует уносимый под воду запас кис-

лорода. Объем легких у финвала или бутылконоса составляет всего 1–3% объема тела против примерно 7% у человека. Большинство ныряющих животных уходят под воду не на вдохе, а на выдохе, освобождая легкие от воздуха, насколько это возможно [1–3].

При нырянии особенно ярко проявляется снижение общего обмена веществ и энергетических потребностей большинства органов и тканей. Это обусловлено расслаблением большей части мускулатуры и снижением функциональной активности большинства органов, включая сердце. У ныряющих животных относительный размер сердца уменьшен по сравнению с наземными.

Кислород крови используется в основном для обеспечения сердца и мозга. Кровоснабжение остальных частей тела при погружении отключается от общего кровотока благодаря наличию специальных сфинктеров. Используя запас кислорода, связанного с миоглобином, скелетные мышцы и другие лишенные кровоснабжения органы переходят на анаэробный режим энергообеспечения. Мощность анаэробного гликолиза велика и позволяет снабжать организм энергией достаточно долго. Накапливающиеся в больших количествах метаболиты – активаторы дыхания – не способны достичь главных рецепторных зон, посылающих сигналы в дыхательный центр. Только после всплытия к поверхности молочная кислота поступает в основной кровоток, и интенсивность дыхания значительно возрастает. Поскольку CO_2 и кислые метаболиты снижают прочность связывания Hb с кислородом, при их накоплении происходит более полная отдача кислорода тканям.

Показано, что чувствительность центра ныряющих животных к углекислоте снижена. Это проявляется только при погружении, а на поверхности их дыхательный центр обладает обычной чувствительностью. Следовательно, речь идет о его перенастройке, сдвиге установочной точки дыхательного рефлекса при погружении. Нечувствительность дыхательного центра к углекислому газу позволяет извлечь из крови больше кислорода. Человеку в отличие от водных млекопитающих перед погружением приходится интенсивно провентилировать легкие, чтобы снизить содержание CO_2 в альвеолах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всех рассмотренных примерах адаптации к гипоксии используются одни и те же основные адаптивные стратегии, сочетающие процессы, направленные на поддержание кислородного гомеостаза с повышением устойчивости к недостатку кислорода, в том числе и путем снижения потребности в нем. Имеющиеся различия в большинстве случаев носят количественный

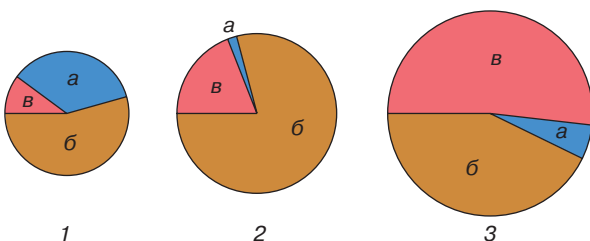


Рис. 3. Соотношение объемов кислорода в основных резервуарах тела у ныряющих организмов (в % от общего количества) (по данным: Huges, 1963, Schmidt – Nielsen, 1975). Площадь кругов соответствует суммарным запасам уносимого под воду кислорода в расчете на единицу веса тела. *a* – легкие, *б* – кровь и тканевая жидкость, *в* – мышцы; 1 – человек, 2 – тюлень, 3 – кит-бутылконос

характер (например, в уровне снижения основного обмена или в концентрации миоглобина), но иногда они весьма принципиальны (например, снижение чувствительности дыхательного центра к CO_2 у ныряющих организмов и ее адаптивное повышение у обитателей высокогорья). Универсальные пусковые механизмы адаптивных процессов проявляются на всех уровнях регуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилов И.А. Физиологическая экология животных. М.: Высш. шк., 1985. 328 с.
2. Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация. М.: Мир, 1988. 568 с.
3. Шмидт-Ниельсен К. Физиология животных: Приспособление и среда: В 2 кн. М.: Мир, 1982. Т. 1. 414 с.
4. Барбашова З.И. Новые аспекты изучения дыхательной функции крови при адаптации к гипоксии // Успехи физиол. наук. 1977. Т. 8, № 1. С. 3–18.
5. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 278 с.
6. Semenza G.L. Hypoxia-Inducible Factor 1 and the Molecular Physiology of Oxygen Homeostasis // J. Lab. Clin. Med. 1998. Vol. 131, № 3. P. 207–214.

Рецензент статьи В.И. Капелько

* * *

Людмила Анатольевна Бельченко, кандидат биологических наук, доцент, зам. зав. кафедрой химии окружающей среды Новосибирского государственного университета. Область научных интересов – экологическая физиология и новые методы обучения. Автор 42 научных учебно-методических работ, учебного пособия для вузов, соавтор коллективной монографии и школьного учебника.