

Auswirkungen erhöhter Sauerstoffkonzentrationen auf den menschlichen Körper.

T.V. Serebrovskaya

März 2016

Das Interesse für die physiologische Wirkung des Sauerstoffs auf den menschlichen Körper und Tiere beruht nicht ausschließlich auf dem Wunsch, die theoretischen Grundlagen der körperlichen Reaktionen auf die Hyperoxie zu erforschen, sondern auch auf den aktuellen praxisbezogenen Problemen. Immer häufiger ist der Mensch gezwungen, sein natürliches Atmungsmedium durch ein künstliches zu ersetzen, z. B. bei Luft- und Raumfahrten, Tauchen, Erkunden der Tiefsee. Nicht zuletzt ist das zunehmende Interesse für dieses Problem auf die Einführung von Sauerstoffbehandlungen zu Heilungszwecken, zur Ermüdungsprophylaxe und Normalisierung physiologischer Funktionen im Alter zurückzuführen. In den vergangenen Jahrzehnten befasste sich eine ganze Reihe wissenschaftlicher Arbeiten mit der Anwendung der hyperbaren Sauerstofftherapie zur Erhöhung der Leistungsfähigkeit bei Sportlern (Feroyan und Kharitonashvili, 2008; Shurov, 2006).

Es liegen derzeit sowohl physiologische als auch klinische unbestrittene Erkenntnisse über die Änderung bestimmter Funktionen des Körpers beim Einatmen übermäßiger Sauerstoffmengen nicht nur bei erhöhtem, sondern auch bei normalem Luftdruck vor. Die hierbei entstehende Hyperoxie zeigt sich durch ausgeprägte Störungen der Ventilation. Dies wurde bereits in vielen früheren Studien erwähnt (Euler & Liliestrand, 1946; Breslau, 1970; Zhironkin, 1972). Beim Einatmen von Sauerstoff wurde eine Zweiphasenreaktion seitens der Lungenventilation festgestellt. Diese besteht darin, dass das Atemminutenvolumen zu Beginn sinkt und anschließend wieder steigt (Vaksleiger mit Koautoren, 1966; Serebrovskaya, 1978).

Beim Erforschen dieser Reaktionen spielte die Entdeckung von vaskulären Chemorezeptoren im Bereich Carotissinus und Aorta eine wichtige Rolle. Es stellte sich heraus, dass die Inhalation erhöhter Sauerstoffkonzentrationen zur Unterbrechung der natürlichen hypoxischen Stimulation der arteriellen Chemorezeptoren führt (Euler & Liliestrand, 1946). Eine gewisse Erregungsschwelle der Chemorezeptoren stellt die Erhöhung von pO_2 im Arterienblut bis zu 170 mmHg, was dem Einatmen von 33% O_2 in einem Gasmisch entspricht (Dejours, 1962).

Neben den reflektorischen Einwirkungen gibt es auch weitere Mechanismen der körperlichen Reaktionen auf die Hyperoxie. Bereits 1972 zeigte A.G. Zhironkin zusammen mit seinen Mitarbeitern, dass die Atemdepression bei Hyperoxie auf die direkte Hemmung des Atemzentrums durch Sauerstoff zurückzuführen ist.

Im Rahmen der von G.V. Troshichin (1967) durchgeführten Versuche wurde festgestellt, dass bei Mäusen, die über einen längeren Zeitraum einer Umgebung mit einem O₂-Gehalt von 40% ausgesetzt wurden, eine vorübergehende Erhöhung des Gasstoffwechsels und seine anschließende Normalisierung beobachtet wurden. Bei der Erhöhung des O₂-Gehaltes auf 60% war die Erhöhung des Gasstoffwechsels während der gesamten Versuchszeit deutlich ausgeprägt. Die Erhöhung des O₂-Gehalts auf 80% führte zu einer deutlichen Depression des Gasstoffwechsels. Bei dem O₂-Gehalt von 90% sank der Gasstoffwechsel erheblich. Somit haben erhöhte Sauerstoffkonzentrationen eine ausgeprägte toxische Wirkung.

Die toxische Wirkung des Sauerstoffs auf den menschlichen Körper wurde in der Fachliteratur ausführlich beschrieben. Bei Sauerstoffexposition unter atmosphärischem Druck kommt es häufiger zu einer pulmonalen Form der Vergiftung mit anschließenden pathologischen Erscheinungen in den Atemorganen. Das Einatmen von Sauerstoff ohne Beimischung von indifferenten Gasen führt dazu, dass aus den Alveolen bei deren Verstopfung unterschiedlicher Ursachen (Verengung der Bronchien, Sputumverhaltung etc.) der Sauerstoff schnell ins Blut diffundiert, was die Bildung von Atelektasen zur Folge hat. Alveolären Kollaps kann man nur durch Helium oder Stickstoff vorbeugen (H.Haugaard, 1968; A. Du Bois et al, 1966).

Die Bildung von Atelektasen wird auch durch die Änderung der Phospholipide der Zellmembran der Alveolen (Surfactante) begünstigt, die unter Einwirkung höher Sauerstoffkonzentrationen oxydieren (H.Haugaard, 1968). Zu den weiteren Auswirkungen des Sauerstoffs auf die Lungen zählen Hyperämie und Schwellung (Troshichin, 1970). Bei einer histologischen Untersuchung werden solche Erscheinungen wie Kapillarerweiterung, teilweise Blutergüsse, nicht selten auch hämorrhagische Alveolitis, Verdichtung von Lungengewebe und Umbau von alveolären Epithelzellen beobachtet. Wenn Tiere dauerhaft reinen Sauerstoff einatmen, kommt es nach ungefähr zwei Tagen zu einer Entzündungsreaktion. Die Beweise einer direkten toxischen Wirkung des Sauerstoffs auf die menschlichen Lungenstrukturen liefern M.A. Tichonov und E.V. Loginov (1977).

Außerdem kommt beim Einatmen des reinen Sauerstoffs zur Gewebhypoxie („hypoxische Wirkung der Hyperoxie“). Das Einatmen von Sauerstoff führt zur Verschlechterung der Durchblutung von Muskeln und Haut, zur abrupten Verschlechterung der Blutversorgung von Netzhaut sowie zu Spasmen in Gehirngefäßen und Myokardischämie (Berezovsky, 1975).

Viele Forscher vertreten jedoch die Auffassung, dass das Einatmen von Gemischen mit einem O₂-Gehalt von 40 % innerhalb von vierundzwanzig Stunden bis zu einigen Tagen keine pathologischen Reaktionen hervorruft und unbedenklich für den menschlichen Körper ist (Zhironkin, 1972; Genin, 1973).

Alle vorbenannten Quellen beschreiben die physiologische und toxische Wirkung des Sauerstoffs auf den Körper eines Erwachsenen. In Bezug auf Kinder befasst man sich mit diesem Problem äußerst selten. Die Erkenntnisse betreffen überwiegend Frühgeborene (H.Rigatto et al, 1975; S. Albertsheim et al, 1976). So wurde zum Beispiel festgestellt, dass das Einatmen von Sauerstoff unter Druck von 1 atm zu akuten Gefäßspasmen der Netzhaut führen, was bei Kindern die retrolentale Fibroplasie und Blindheit zur Folge haben kann (N.Ashton et al, 1954; Betts et al., 1977). Die pathologischen Erscheinungen entwickeln sich bei Kindern im Falle einer Hyperoxie deutlich schneller als bei Erwachsenen (Isakov, 1975; Anochin, 1973).

In den früheren Studien von T.V. Serebrovskaya (1976, 1977) wurden Kinder von der Geburt bis zur Pubertät untersucht. Es wurde nachgewiesen, dass durch das Einatmen eines hyperoxischen Gemisches (mit einem O₂-Gehalt von 40%) innerhalb von 15 Minuten bei kleineren Kindern zu einer deutlich stärker ausgeprägten Verringerung des Atemminutenvolumens als bei größeren Kindern und Erwachsenen führt: bei Neugeborenen um 22%, bei 4-5Jährigen um 18%, bei Erwachsenen um 11%. Nach Angaben von S. Albertsheim et al [1976] beträgt diese Verringerung bei Frühgeborenen 34%. Bei Erwachsenen und Jugendlichen normalisieren sich diese Veränderungen schnell. Bei Kleinkindern sind diese Veränderungen jedoch deutlich stärker ausgeprägt und bleiben während der gesamten Zeit des Einatmens des hyperoxischen Gemisches erhalten. Das periodische Einatmen eines Gemisches mit einem Sauerstoffgehalt von 40% führte bei Kindern, die an chronischer Pneumonie litten, in 84% der Fälle zur Normalisierung der Ausgangslungenfunktionen. Bei 16% der Kinder wurde eine Verschlechterung des Zustandes festgestellt. Dies bedeutet, dass bei der Verordnung von Sauerstoffbehandlungen die individuelle Empfindlichkeit gegen erhöhten Partialdruck des Sauerstoffs bei Kindern sorgfältig geprüft werden muss.

Zurzeit werden Sauerstoffbehandlungen unter dem normalen atmosphärischen Druck in Kliniken hauptsächlich in Notfällen angewendet. Da der reine Sauerstoff eine toxische Wirkung auf den menschlichen Körper hat, werden Gasgemische mit einem Sauerstoffgehalt von 40-50 % verwendet. In einzelnen Fällen ist die Verwendung von Helium-Sauerstoff-Gemisch (60-70 % Helium und 30-40 % Sauerstoff) und Sauerstoff-Argon-Gemisch (Sauerstoffgehalt von 70-80 %) angebracht. Ein solches Gemisch trocknet die Schleimhäute der Atemwege nicht aus und

beschleunigt die Verwertung des Sauerstoffs durch den Körper [Bobrova und Nikiforov, 2007; Naidichi, 2009].

Zur Behandlung von verschiedenen Krankheiten kommt außerdem die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) zur Anwendung. Solche Behandlungen finden in hyperbaren Druckkammern statt. Diese kommen bei Luft- oder Gasembolie, Vergiftungen durch Kohlendioxid oder Zyanide, Gasbrand, Dekompressionskrankheit oder einem hohen Blutverlust zur Anwendung [Indications, 2009]. Hierbei wird jedoch häufig die sogenannte Sauerstoffvergiftung beobachtet, die Störungen des zentralen Nervensystems, der Atemorgane und der Durchblutung zur Folge hat.

Außerdem führen die übermäßigen Sauerstoffmengen zur Erhöhung des Gehalts des oxidierten Hämoglobins und zur Verringerung des Gehalts des reduzierten Hämoglobins. Durch das reduzierte Hämoglobin wird das Kohlendioxid transportiert. Verringert sich der Gehalt des reduzierten Hämoglobins, so führt dies zum Verhalt des Kohlendioxids im Gewebe (Hyperkapnie). Dieser Zustand äußert sich durch Atembeschwerden, Gesichtsrötungen, Kopfschmerzen, Krämpfe und Bewusstlosigkeit. Bei Hemmung des Atemzentrums, zur der es infolge einer dauerhaften Hyperkapnie kommt, wird die Lungenbelüftung überwiegend durch die Stimulation der Chemorezeptoren der Carotis- und Aorten-Körperchen (sogenannter hypoxischer Reiz) aufrechterhalten. Unter diesen Umständen wird bei fortgesetzter Sauerstoffanwendung der hypoxische Reiz beseitigt und es kommt zur Verschlechterung der Respirationsazidose. Diese Veränderungen wurden bereits vor langer Zeit sehr gut beschrieben (Donald, 1947) und auch durch spätere Studien belegt (Plewes and Farhi, 1983).

Von Rockswold et al (2013) wurden die Auswirkungen der hyperbaren und normobaren Sauerstofftherapie bei Behandlung eines schweren Schädelhirntraumas verglichen. Die Autoren stellten fest, dass eine signifikante Mortalitätssenkung und deutlich günstigere Ergebnisse nicht durch die hyperbare Sauerstofftherapie alleine, sondern durch die Kombination dieser beiden Methoden erreicht werden können.

Später wurden nachgewiesen, dass bei erhöhten Sauerstoffmengen sich auch der Sauerstoffmetabolismus im Gewebe ändert. Der O_2 wird in verschiedenen Gewebezellen hauptsächlich durch die Vier-Elektronenreduktion zu Wasser verwertet. An diesem Prozess ist ein Zellenzym – die Zytochromoxydase beteiligt. Gleichzeitig durchläuft ein geringer Anteil der Sauerstoffmoleküle (1 - 2%) die Ein-, Zwei- oder Drei-Elektronenreduktion, wobei sich

Zwischenprodukte und radikale Formen des Sauerstoffs bilden. Ausgerechnet die toxische Wirkung des Sauerstoffs wird durch die erhöhte Bildung der aktiven Formen des Sauerstoffs (Superoxid- und Hydroxyl-Radikal, Singulett-Sauerstoff, Wasserstoffperoxid) erklärt (Turrens et al., 1982). Die radikalen Metabolite sind hochaktiv, haben eine oxidierende Wirkung und beschädigen die biologischen Membranen. Lipide sind Hauptbestandteil der Biomembranen und äußerst leicht oxidierende Verbindungen. Die radikale Lipidoxidation äußert sich häufig in einer verzweigten Kettenreaktion, die auch nach Normalisierung des Sauerstoffgehalts im Körper fortbestehen kann. Viele aus dieser Reaktion hervorgehende Produkte stellen hochtoxische Verbindungen dar und können die Biomembranen beschädigen.

Zur Bewertung der auf die freien Radikale zurückzuführenden Zellschäden wurde von Loiseaux-Meunier et al (2001) der zeitliche Ablauf der zwei Marker der Lipidperoxidation – Pentan im Atem und MDA im Blut gesunder Menschen während einer kurzfristigen normobaren Hyperoxie (100% O₂ innerhalb von 125 Minuten) untersucht. Die Forscher kamen zum Ergebnis, dass die akute Hyperoxie die Lipidperoxidation bei gesunden Menschen einleitet.

Aus den obigen Ausführungen geht hervor, dass eine erhöhte Sauerstoffkonzentration im Körper zu erheblichen Störungen des Gastransports und zu Zellschäden verschiedener Organe und Gewebe führt. Es ist bekannt, dass es bei einer Sauerstoffvergiftung keine latente Phase gibt, denn die biochemischen Störungen machen sich unmittelbar nach Anstieg des Partialdruckes im Atemgemisch bemerkbar. Die Sauerstoffintoxikation wird durch schwere körperliche Belastung, im Atem vorhandene schädliche gasartige Stoffe, Unterkühlung, Überhitzung, Ansammlung der Kohlensäure im Körper und individuelle Überempfindlichkeit verstärkt. Die Sauerstoffvergiftung kann sich auch durch Vorhandensein des Neutralgases bemerkbar machen.

Die modernen Quellen belegen zugleich, dass freie Radikale Signalmoleküle darstellen, die eine Reihe adaptiver Reaktionen im Körper auslösen und in einer bestimmten Konzentration für die physiologischen Funktionen zwingend erforderlich sind. Durch Anwendung des intermittierenden hypoxischen Trainings mit einer hyperoxischen Komponente können deutlich schneller positive Ergebnisse erreicht werden [Steshenko, 2012]. Das intermittierende hypoxische / hyperoxische Training ermöglicht die Erhöhung des ROS-Signals ohne negative Folgen der prooxidativen Wirkung [Sazontova, Arkhipenko, 2009]. In der modernen klinischen und Sportpraxis werden über einen kurzen Zeitraum (5-10 Minuten) hypoxische Gasgemische abwechselnd mit hyperoxischen Konzentrationen von maximal 40% eingeatmet [Serebrovska et al, 2016].

In der letzten Zeit wird ein gesteigertes Interesse gezeigt für die Anwendung höherer Sauerstoffkonzentrationen in der Atemluft perioperativ zur Erhöhung des Sauerstoffgehalts im Gewebe und somit zur Verbesserung der Ergebnisse der postoperativen Behandlung. Es werden breite Diskussionen über die Verhältnismäßigkeit der Risiken und der positiven Wirkungen der Sauerstofftherapie zwischen den Forschern, die für die Vorteile der perioperativen Hypoxie werben, und ihren Gegnern, die vor ihren negativen Auswirkungen vor Allem auf die Lungen und das Gehirn warnen, geführt. Diese Diskussionen zeichnen sich durch immer besser werdende Sachkenntnisse über die Wirkung von chemisch aktiven Metaboliten des Sauerstoffs aus. Diese Besonderheit trägt dazu bei, dass unter den Forschern kein Konsens bezüglich der optimalen Sauerstoffkonzentration in der perioperativen Phase erreicht werden kann. Es wird viel über die Vor- und Nachteile der perioperativen Anwendung von Sauerstoffzusätzen diskutiert. Die mit der Hyperoxie verbundenen Risiken überwiegen deutlich ihre Vorteile bei jungen und insbesondere bei älteren Menschen, bei denen die Empfindlichkeit gegen oxidativen Stress altersbedingt erhöht ist ([Thomson & Paton, 2014](#)). Die Versuche an Tieren mit Nierenstörungen (Rasouljan et al, 2014) haben ergeben, die Intervallanwendung von hyperoxischen Gemischen (80 % O₂) 6 Stunden täglich innerhalb von 7 Tagen keine protektive Wirkung auf die intraperitoneale Einführung der Salzlösung hatte.

In einem der letzten Berichte (Hafner et al., 2015) wurden die pathophysiologischen Wirkungen erhöhter Sauerstoffkonzentrationen in der Atemluft (80-100%) zusammengefasst. Eine besondere Aufmerksamkeit wurde den letzten klinischen Daten zur Anwendung des Sauerstoffs zum Kupieren eines Kreislaufschocks und in anderen Notfällen gewidmet. Die Hyperoxie spielt beim Ausgleich der Sauerstoffzufuhr und des Sauerstoffverbrauchs tatsächlich die entscheidende Rolle, insbesondere bei akuten Verletzungen. Andererseits werden die Möglichkeiten der Sauerstoffanwendung wegen der "toxischen Wirkung", die auf die erhöhte Bildung der radikalischen Formen des Sauerstoffs zurückzuführen ist, eingeschränkt, insbesondere bei Ischämie / Reperfusion. Die beschriebenen Auswirkungen sind zwar bei einer langfristigen Anwendung (12-24 Stunden) besonders stark ausgeprägt, einige retrospektive Studien zeigen jedoch, dass bei kurzfristiger Hyperoxie ebenfalls von einer erhöhten Sterblichkeits- und Erkrankungsrate auszugehen ist. Es liegen zwar unerwartet wenige klinische Erkenntnisse vor, die vor kurzem durchgeführte Metaanalyse hat jedoch ergeben, dass die Hyperoxie eine erhöhte Sterblichkeit zumindest bei Menschen nach einem Herzstillstand, Schlaganfall oder Schädelhirntrauma hervorruft. Somit liefert die „konservative Sauerstofftherapie, bei der ein Sauerstoffgehalt im Hämoglobin von 88-95% angestrebt wird (wie dies in den medizinischen Anleitungen vorgeschlagen wurde), keine Beweise dafür, dass durch eine solche Behandlung sowohl die

Hypoxämie als auch die negativen Folgen der Hyperoxie vermieden werden können. Laut Das (2015) stellt die toxische Wirkung des Sauerstoffs auf die Lungen das wichtigste klinische Problem bei Patienten dar, die einer zusätzlichen Sauerstofftherapie unterzogen werden.

Wie „Dell'Anna et al“ (2014) berichtet, kann den bis heute verfügbaren Literaturquellen entnommen werden, dass keine konkreten Erkenntnisse über die toxische Schwelle des Sauerstoffs vorliegen. Die toxische Wirkung des Sauerstoffs nach den Maßnahmen bei einem Herzstillstand, die sich in solchen Zuständen wie Krämpfe, Bildung der radikalen Formen des Sauerstoffs und organische Funktionsstörungen äußert, muss künftig besser erforscht werden.

Somit liegen zum jetzigen Zeitpunkt umfassende Erkenntnisse über die Auswirkungen erhöhter Sauerstoffmengen auf den menschlichen Körper und Tiere vor. Nach diesen Erkenntnissen wirkt sich die Anwendung erhöhter Sauerstoffkonzentrationen und/oder dauerhafte Hyperoxie negativ auf den menschlichen Körper aus, während eine kurzfristige Exposition von mäßigen Sauerstoffkonzentrationen (bis zu 40%) eine Reihe von Signalmechanismen auslöst, welche die Anpassung des Körpers an die hypoxischen Zustände und andere Stressfaktoren erleichtern. Dies ist in der medizinischen Praxis zu berücksichtigen.

Literaturquellen

1. Albersheim S, Boychuk R, Seshia MM, Cates D, Rigatto H. Effects of CO₂ on immediate ventilatory response to O₂ in preterm infants. *J Appl Physiol.* 1976 Nov;41(5 Pt. 1):609-11.
2. ASHTON N, WARD B, SERPELL G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol.* 1954 Jul;38(7):397-432.
3. Betts EK, Downes JJ, Schaffer DB, Johns R. Retrolental fibroplasia and oxygen administration during general anesthesia. *Anesthesiology.* 1977 Dec;47(6):518-20.
4. Das KC. Thioredoxin-deficient mice, a novel phenotype sensitive to ambient air and hypersensitive to hyperoxia-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015 Mar 1;308(5):L429-42.
5. Dejours P, Chemoreflexes in breathing. *Physiol Rev.* 1962 Jul;42:335-58.
6. Dell'Anna AM, Lamanna I, Vincent JL, Taccone FS. How much oxygen in adult cardiac arrest? *Crit Care.* 2014 Oct 7;18(5):555.
7. DONALD KW. Oxygen poisoning in man; signs and symptoms of oxygen poisoning. *Br Med J.* 1947 May 25;1(4507):712-7.
8. DuBois AB, Turaidis T, Mammen RE, Nobrega FT. Pulmonary atelectasis in subjects breathing oxygen at sea level or at simulated altitude. *J Appl Physiol.* 1966 May;21(3):828-36.
9. Euler US, Liliestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol.Scand.,* 1946; 12: 209-301.

10. Hafner S, Beloncle F, Koch A, Radermacher P, Asfar P. Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update. *Ann Intensive Care*. 2015 Dec;5(1):42.
11. Haugaard N. Cellular mechanisms of oxygen toxicity. *Physiol Rev*. 1968 Apr;48(2):311-73.
12. Indications for hyperbaric oxygen therapy, The Undersea and Hyperbaric Medical Society, accessed 06.07.2009.
13. Loiseaux-Meunier MN, Bedu M, Gentou C, Pepin D, Coudert J, Caillaud D. Oxygen toxicity: simultaneous measure of pentane and malondialdehyde in humans exposed to hyperoxia. *Biomed Pharmacother*. 2001 Apr;55(3):163-9.
14. Plewes JL, Farhi LE. Peripheral circulatory responses to acute hyperoxia. *Undersea Biomed Res*. 1983 Jun;10(2):123-9.
15. Rasouljan B, Kaeidi A, Pourkhodadad S, Dezfoulian O, Rezaei M, Wahhabaghahi H, Alirezaei M. Effects of pretreatment with single-dose or intermittent oxygen on Cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrourol Mon*. 2014 Sep 5;6(5):e19680.
16. Rigatto H, Brady JP, de la Torre Verduzco R. Chemoreceptor reflexes in preterm infants: II. The effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhaled carbon dioxide. *Pediatrics*. 1975 May;55(5):614-20.
17. Sazontova TG, Arkhipenko YuV. Intermittent hypoxia in resistance of cardiac membrane structures: role of reactive oxygen species and redox signaling. In: *Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications* (Eds: Lei Xi, Serebrovskaya Tatiana V). Nova Science Publishers NY. 2009; Chapter 5: 113-50.
18. Serebrovska TV, Serebrovska ZO, Egorov E. Fitness and therapeutic potential of intermittent hypoxia training. (*Fiziol Zh*, 2016 (in press))
19. Steshenko MM. Changes in prooxidant-antioxidant balance and functional state of rat myocardium mitochondria during acute hypoxia and means for their prevention. Ph.D. thesis. Kyiv. 2012; 24 pp.
20. Thomson L, Paton J. Oxygen toxicity. *Paediatr Respir Rev*. 2014 Jun;15(2):120-3.
21. Turrens JF, Freeman BA, Levitt JG, Crapo JD. The effect of hyperoxia on superoxide production by lung submitochondrial particles. *Arch Biochem Biophys*. 1982 Sep;217(2):401-10.
22. Анохин М.И. Новые методы функциональной диагностики и лечения нарушений дыхания у детей младшего возраста в хирургической клинике. Автореф. Докт.дисс, М., 1973, 26 с.
23. Березовский ВА. Отрицательный кислородный эффект и способы повышения эффективности оксигенотерапии. *Врачебное дело*, 1975, №3, 85-88.
24. Боброва В. И., Никифоров С. Н. Оксигенотерапия при поражениях головного мозга и её значение на догоспитальном этапе. *Медицина неотложных состояний*, 2007, № 4(11)
25. Бреслав ИС. Восприятие дыхательной среды и газопреферendum у животных и человека. Л., Наука, 1970, 174 с.
26. Вакслейгер ГА, Гречишкин ИИ, Еременко ЛФ и др. Влияние повышенных и пониженных концентраций кислорода на организм при нормальном атмосферном давлении. В сб.: *Труды Оренбургского мед. Ин-та*, 1966, вып 9, 159-168.
27. Серебровская Т.В., Середенко М.М., Хвуль А.М., Виноградов В.П. Эффект сниженного и повышенного содержания кислорода в воздухе на внешнее дыхание и газообмен у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Педиатрия, акушерство и гинекология*, 1978, № 1, с. 14-15. Serebrovskaia TV, Seredenko MM, Khvul' AM, Vinogradov VP. [Effect of an increased and decreased oxygen content in the air on external respiration and gas

- metabolism in children with chronic nonspecific diseases of the lungs] *Pediatr Akus Ginekol.* 1978 Jan-Feb;(1):14-5.
28. Генин АМ, Тихонов МА, Малкин ВБ и др. Физиологические критерии ранних токсических проявлений нормобарической гипероксии. *Известия АН СССР, сер. Биол.*, 1973, №3, 380-391.).
 29. Жиронкин АГ. Кислород. Физиологическое и токсическое действие. Л., Наука, 1972, 172 с.
 30. Исаков Ю.Ф., Михельсон В.А., Анохин М.И. Некоторые результаты и перспективы гипербарической оксигенации в хирургии детей раннего возраста. В кн.: *Гипербарическая оксигенация, Тез. Докл. 2-го Всесоюзного симп.*, М, 1975, с. 183-185.
 31. Найдичи С. И. Изучение эффективности газовых смесей для восстановления функции внешнего дыхания//Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». Том 22(61) № 1, 2009, с.59-63.
 32. Серебровська Т.В., Хвуль Г.М., Середенко М.М., Гудзенко А.В., Стальненко Є.С., Катоніна С.П., Васильєва К.В. Зовнішнє дихання та газообмін у новонароджених з синдромом дихальної недостатності при гіпероксії. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*, 1976, №4, с. 15-17.
 33. Серебровська Т.В. Вікові особливості реакції зовнішнього дихання людини на гіпероксичні та гіпоксичні газові суміші. *Фізіол.ж.* 1977, т. 23, № 4, с. 456-461. Serebrovskaia TV. [Age and human respiratory responses to hyperoxic and hypoxic gas mixtures] *Fiziol Zh.* 1977 Jul-Aug;23(4):456-61.
 34. Тихонов М.А. и Е.В.Логинова. Патофизиологические механизмы влияния гипероксии на функции легких человека. *Известия АН СССР, сер. Биол.*, 1977, №1, 38-43.
 35. Трошихин ГВ. Газообмен и некоторые функции центральной нервной системы при длительном пребывании животных в атмосфере с высоким содержанием кислорода. Автореф. дисс., Л., 1967, 27 с.
 36. Фероян Э., Харитонашвили К. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В СПОРТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. *Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта*, 2008, № 6: 221-223.
 37. Щуров А.Г. Применение гипербарической оксигенации для повышения работоспособности спортсменов . *Теория и практика физической культуры.* - 2006. - № 9. - С. 28-29.