

С. Г. Опімах ІСТОРІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ РОЛІ КИСНЮ У ЗВИЧАЙНИХ ТА ВИСОКОГІРНИХ АТМОСФЕРНИХ УМОВАХ

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»

ІСТОРІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ РОЛІ КИСНЮ У ЗВИЧАЙНИХ ТА ВИСОКОГІРНИХ АТМОСФЕРНИХ УМОВАХ

С. Г. Опімах

Резюме

Кисень є необхідним для життя людини елементом, адже приймає участь у процесах метаболізму, головним із яких є окисне фосфорилювання. Окрім пізнання ролі кисню у фізіології окрему зацікавленість складає питання фізіології дихання у високогірних умовах, де вміст кисню в атмосфері є надзвичайно низьким.

Метою даної роботи є вивчення історії дослідження фізіологічної ролі кисню у звичайних та високогірних атмосферних умовах за даними літератури.

Приблизно 4,6 мільярда років тому, коли була створена Сонячна система, атмосфера Землі була повністю позбавлена як молекулярного кисню, так і озону. Поява фотосинтетичного виробництва O_2 призвела до виникнення багатоклітинних організмів та прискорило подальшу еволюцію. З незапам'ятних часів повітря вважалося єдиною речовиною, оскільки воно ніколи не виглядало як суміш. Наприкінці 18 століття було виділено та ідентифіковано кисень. Пріоритет першовідкривачів кисню є суперечливим, заслуга у відкритті кисню належить трьом хімікам: англійцю Джозефу Прістлі, шведу Карлу Вільгельму Шеєле та французу Антуану Лорану Лавуазьє. Відомості про високогірну хворобу відомі з класичної китайської історії, що датується приблизно 30 роком до н. е. У 1802 році фон Гумбольдт висловив припущення, що дуже неприємні її симптоми можна пояснити браком кисню. У 1878 році Поль Берт встановив експериментальний зв'язок між падінням барометричного тиску та проблемами, з якими стикаються люди на великій висоті. У 1919 році було встановлено, що для підвищення толерантності до висоти необхідні періоди акліматизації, а використання додаткового кисню є надзвичайно важливим для покращення продуктивності під час гіпобаричної гіпоксії. В адаптації до умов високогір'я в організмі людини запускається низка фізіологічних реакцій, але акліматизація не може бути абсолютною і між людьми існують різкі відмінності в їхній здатності адаптуватися або акліматизуватися до великих висот.

Ключові слова: повітря, кисень, дихання, високогірні умови, історія пульмонології.

Укр. пульмонол. журнал. 2025;33(4):41–54.

Опімах Світлана Генріхівна

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології
захворювань легень

Старший науковий співробітник

Канд. мед. наук

10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна

Тел./факс: 380 44 275-27-33, opimakh@ifp.kiev.ua

ORCID 0000-0002-4631-2048

Під словом «кисень» ми розуміємо або хімічний елемент Оксиген (O), який також відомий як атом кисню з порядковим номером 8, або молекулярний кисень (дискисень, O_2), який зазвичай називають просто киснем або кисневим газом. Також формою кисню є озон (трикисень, O_3). У даній статті слово «кисень» використано у значенні молекулярного кисню — другого за поширені-

THE HISTORY OF RESEARCH OF THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF OXYGEN IN NORMAL AND HIGH-ALTITUDE ATMOSPHERIC CONDITIONS

S. G. Opimakh

Abstract

Oxygen is an essential element for human life, as it participates in metabolic processes, the main of which is oxidative phosphorylation. In addition to understanding the role of oxygen in physiology, the question of respiratory physiology in high-altitude conditions, where the oxygen content in the atmosphere is extremely low, is of particular interest.

The aim was to study the history of research of the physiological role of oxygen in normal and high-altitude atmospheric conditions by the literature data.

Approximately 4.6 billion years ago, when the Solar System was formed, the Earth's atmosphere was completely devoid of both molecular oxygen and ozone. The advent of photosynthetic production of O_2 led to the emergence of multicellular organisms and accelerated further evolution. From time immemorial, air was considered a single substance, since it never appeared as a mixture. In the late 18th century, oxygen was isolated and identified. The priority of the discoverers of oxygen is controversial; the merit in the discovery of oxygen belongs to three chemists: the Englishman Joseph Priestley, the Swede Carl Wilhelm Scheele and the Frenchman Antoine Laurent Lavoisier. Information about altitude sickness is known from classical Chinese history, dating back to about 30 BC. e. In 1802, von Humboldt suggested that its very unpleasant symptoms could be explained by a lack of oxygen. In 1878, Paul Bert established an experimental link between the drop in barometric pressure and the problems faced by people at high altitudes. In 1919, it was established that periods of acclimatization are necessary to increase tolerance to altitude, and that the use of supplemental oxygen is essential for improving performance during hypobaric hypoxia. Adaptation to high altitude conditions triggers a number of physiological responses in the human body, but acclimatization cannot be absolute and there are striking differences between people in their ability to adapt or acclimatize to high altitudes.

Key words: air, oxygen, respiration, high-altitude conditions, history of pulmonology.

Ukr. Pulmonol. J. 2025;33(4):41–54.

Svitlana G. Opimakh

SO "National scientific center of phthisiology, pulmonology and allergology named after F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine"

Department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases

Senior research associate

MD, PhD

10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Tel./fax: 380 44 270 27 33, opimakh@ifp.kiev.ua

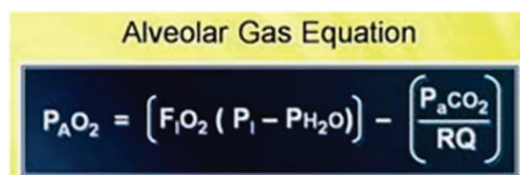
ORCID 0000-0002-4631-2048

стю компонента атмосфери Землі, що займає близько 21 % її об'єму та 23 % її маси. Газ O_2 безбарвний, без запаху та смаку, з густиною 1,429 г/л при $0^\circ C$ [1].

Фізіологи і фахівці відповідних спеціальностей знають роль кисню у диханні і метаболізмі з численними подробицями від конвекції та дифузії до рівня будови атомів і транспорту електронів. Завдяки своїй високій реакційній природі кисень служить ефективним кінцевим акцептором електронів або окиснювачем у катаболічних реакціях, які перетворюють біохімічну енергію з поживних речовин на аденозинтрифосфат (АТФ), який

живить людський організм. Ця реакційна природа, яка утворює оксиди, коли кисень контактує майже з усіма іншими елементами, пояснює, чому він може існувати у вільній газоподібній формі лише завдяки постійному утворенню шляхом фотосинтезу [2].

Спочатку кисень потрапляє в легеневі альвеоли в процесі вентиляції, далі проникає в кров шляхом дифузії, наступним етапом є транспорт кисню кров'ю, дифузія у тканинах, і далі відбувається метаболізм у клітинах. Метою вентиляції є підтримання складу альвеолярного повітря, яке описується рівнянням альвеолярного газу (рис. 1) і залежить від частки кисню у повітрі, що вдихається, атмосферного тиску, парціального тиску вуглекислого газу в артеріальній крові та тиску насиченої водяної пари при температурі тіла [3, 4].



Alveolar Gas Equation

$$P_{AO_2} = [F_{iO_2} (P_i - P_{H_2O})] - \left(\frac{P_{aCO_2}}{RQ} \right)$$

Рис. 1. Рівняння альвеолярного газу [3]

У легенях кисень дифундує з альвеол у легеневі капіляри, цей процес зумовлений градієнтом між парціальним тиском кисню в альвеолярному просторі та у деоксигенованій капілярній крові легень [4]. Дифузія кисню через альвеоло-капілярну мембрану описується законом Фіка. Закон стверджує, що кількість газу, що передається за одиницю часу через мембрану, прямо пропорційна різниці парціальних тисків газів по обидва боки мембрани, площі дифузії, коефіцієнту дифузії, коефіцієнту розчинності газу в рідині (оскільки в легенево-му інтерстиції та на поверхні альвеол є рідина), та обернено пропорційна товщині мембрани [5].

Кисень переноситься кров'ю у тканини у зв'язаному з гемоглобіном та розчиненому у плазмі (та внутрішньоклітинній рідині) стані, де кількість розчиненого кисню пропорційна парціальному тиску, який кисень чинить на плазму за заданої температури, згідно із законом Генрі. Глобальна доставка кисню описує кількість кисню, що доставляється до тканин за кожну хвилину, і є добутком серцевого викиду та вмісту кисню в артеріальній крові. Споживання кисню (VO_2) — це кількість кисню, що споживається тканинами за хвилину. Коефіцієнт екстракції кисню — це частка кисню, що доставляється через серцево-судинну систему, яка фактично використовується тканинами, і тому є відношенням споживання кисню до його доставки. У здоровому стані використовується лише 20–30 % кисню, що доставляється до тканин. Коефіцієнт екстракції кисню в стані спокою становить ~ 25 %, і цей коефіцієнт рідко, якщо взагалі перевищує 75 %, навіть за умов виняткового метаболічного стресу. Однак, при критичному зниженні доставки кисню і максимальній його екстракції виникає тканинна гіпоксія з результирующим анаеробним диханням та утворенням лактату [4].

У тканинах кисень дифундує по градієнту концентрацій між насиченою киснем кров'ю в капілярах та клітинами, що споживають кисень. Дифузію можна описати або

феноменологічним підходом, використовуючи закони Фіка, або атомістичним підходом, що застосовує принцип, відомий як випадкове блукання дифузуючих частинок (іншим прикладом якого є броунівський рух) [4].

Більша частина АТФ, що синтезується під час метаболізму глюкози, виробляється в мітохондріях шляхом окисного фосфорилування. Мітохондрії є основним місцем виробництва молекул, що несуть енергію, у більшості клітин. Метаболізм починається в цитоплазмі з гліколізу, де глюкоза метаболізується до первинного продукту пірувату. Піруват потрапляє в мітохондрії через човники, де обробляється циклом Кребса. Мітохондрії забезпечують механізм, за допомогою якого на кінцевому етапі процесу кисень діє як акцептор електронів, що вивільняються під час розриву вуглець-вуглецевих зв'язків. Ці електрони спочатку захоплюються коферментами нікотинамідинуклеотидом (НАД) та флавінаденіндинуклеотидом (ФАД), які відновлюються під час циклу Кребса з утворенням НАДН та ФАДН₂, а потім переносять їх до мембранозв'язаних ферментних комплексів ланцюга електронного транспорту в мітохондріях, де протони, електрони та кисень об'єднуються з утворенням води. Ланцюг транспорту електронів постачає енергію для встановлення протонного градієнта через внутрішню мембрану мітохондрій. Градієнт використовується для забезпечення останнього етапу метаболізму — окисного фосфорилування. Протони, що проходять за цим градієнтом через комплекс АТФ-синтети, забезпечують енергію для фосфорилування аденозиндифосфату (АДФ) до АТФ. Мітохондріальне окисне фосфорилування — це основний засіб, за допомогою якого виробляється енергетична молекула АТФ у більшості еукаріотичних клітин, забезпечує засоби для багаторазового збільшення виходу енергії субстратів, таких як глюкоза. За відсутності кисню анаеробний метаболізм не може пройти далі гліколітичної стадії, і виробництво АТФ стає надзвичайно обмеженим [6, 7]. Без видалення електронів киснем наприкінці ланцюга електронного транспорту мітохондрії не змогли б створити електрохімічний потенціал на внутрішній мітохондріальній мембрані [8].

Таким чином, кисень переміщується з повітря до мітохондрій шляхом комбінації конвекції та дифузії. Конвекція — це переміщення кисню через дихальну та серцево-судинну системи (вентиляція та кровоток), тоді як дифузія — це пасивне переміщення кисню по градієнту концентрації з крові в тканини і, зрештою, в мітохондрії [4]. Успіх цього шляху прямо залежить від градієнту концентрацій і, першим у ланцюгу є вміст кисню та атмосферний тиск повітря, що вдихається (рис. 1). Незважаючи на те, що фізіологічна роль кисню досліджена у найдрібніших подробицях, для сучасного світу таємницею є феномен дихання в умовах високогірної гіпоксії без застосування додаткового кисню.

Гіпобарична гіпоксія є стресовим фактором навколишнього середовища, який неможливо пом'якшити за допомогою поведінкового уникнення. Високогірне середовище також характеризується низькими температурами навколишнього середовища і тому створює додаткову фізіологічну проблему підтримки метаболічного виробництва тепла [9].

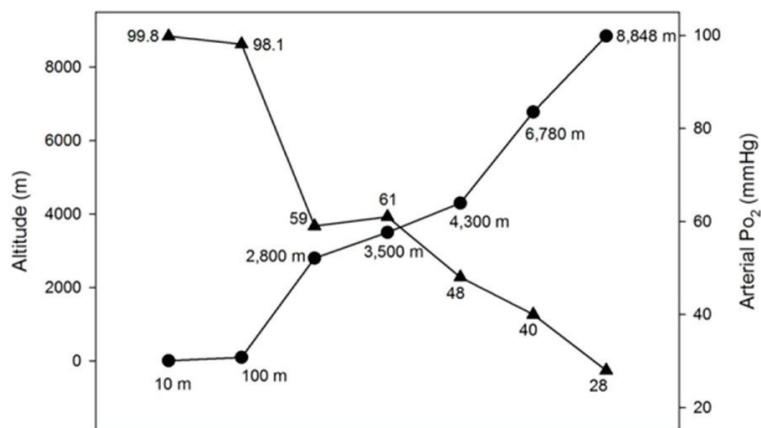


Рис. 2. Парціальний тиск кисню в артеріальній крові (PaO₂, ▲) на різній висоті (altitude, ●) [11]

Швидкий підйом на найвищу у світі гору Еверест (8848 м над рівнем моря) може призвести до втрати свідомості менш ніж за 3 хвилини, але період поступової акліматизації протягом кількох тижнів дозволяє деяким людям вижити на такій висоті. Під час Американської медичної дослідницької експедиції на Еверест у 1981 році та Британської експедиції Caudwell Xtreme Everest у 2007 році під час погодного вікна, яке настає в Гімалаях в середині весни, коли на Еверест зазвичай піднімаються з більшою гарантією успіху, було встановлено, що середній барометричний тиск на вершині становить близько 33,6 кПа, а парціальний тиск кисню (PiO₂) — 5,7 кПа. Рівень PiO₂ в атмосфері на рівні моря залишається майже постійним і складає близько 159 мм рт. ст. Під час вказаних експедицій досліджено, що трохи нижче вершини Евересту можна досягти вражаюче низького парціального тиску кисню в артеріальній крові (PaO₂) близько 3,3 кПа (нормальним рівнем є значення від 75 до 100 мм рт. ст.) та сатурації кисню (SaO₂) близько 55 %, тоді як під час інтенсивних фізичних навантажень, імітуючи висоту 8848 м у гіпобаричній камері або з низьким вмістом кисню, що вдихається, деякі люди не досягають SaO₂ вище 40 %. На великій висоті зі зниженням барометричного тиску і значним зниженням PiO₂, тиск кисню в артеріальному кровообігу знижується обернено пропорційно висоті (рис. 2) [10, 11].

Щороку, особливо протягом останніх 10 років, гора Еверест була переповнена альпіністами, і до літа 2019 року з моменту підкорення вершини Едмундом Гіллари (Edmund Hillary) та Тенцингом Норгеем (Tenzing Norgay) в 1953 році було здійснено близько 10 000 сходжень. Однак з моменту першої розвідувальної експедиції на Еверест в 1921 році загинуло понад 300 людей, і це число продовжує зростати, причому 44 % смертей сталися протягом останніх двох десятиліть. Через затори, що зараз спостерігаються на основних маршрутах, сотні альпіністів застрягають у довгих чергах на найвищих хребтах, змушені залишатися в скрутних погодних умовах та під згубним впливом гіпоксії навколишнього середовища. Навіть під час відпочинку на висоті 8000 м застосування додаткового кисню з потоком 2 л/хв не відновлює SaO₂ оптимально, а альпіністам, які вже мають проблеми зі здоров'ям, не вистачає і 4 л/хв. Сьогодні понад 95 % спроб досягти вершини з найвищих таборів

здійснюються за допомогою вдихання додаткового кисню, без нього ризик смерті вищий більш ніж у п'ять разів, згідно з даними Гімалайської бази даних [10].

Багато альпіністів неодноразово підкорювали Еверест — майже 100 з них понад п'ять разів кожен, більшість з яких були шерпи, гімалайські корінні жителі. Вони побили багато рекордів на цій горі. Наприклад, одна людина здійснила сходження десять разів без додаткового кисню, а також є єдиною людиною на сьогодні, яка піднялася на неї взимку без додаткового кисню. Підйом цієї людини взимку був особливою фізіологічною подією, оскільки невелике зниження барометричного тиску на висоті 8848 м взимку порівняно з рештою року суттєво зменшило вже й так вичерпане максимальне споживання кисню. Оскільки в середині зими барометричний тиск на вершині знижується до 32,4 кПа, такий подвиг, досягнутий цим елітним шерпом, був дуже складним. Зниження PiO₂ в середині зими є однією з причин, чому сходження в цей конкретний час ще не було досягнуто без додаткового кисню [10].

Отже, з одного боку роль кисню у диханні є зрозумілою, з іншого — залишаються питання, як деякі люди виживають там, де кисню критично мало. Попри це, у сучасному світі навіть діти обізнані, що організм людини не може обійтись без дихання і кисню [12]. Звісно, ці елементарні на наш погляд речі не були такими очевидними навіть для дорослих людей, що жили ще два-три століття тому. Жага до розуміння природи і життя спонукала дослідників минулих поколінь робити відкриття, які вони подарували нам у спадок як безсумнівні факти.

Метою даної роботи є вивчення історії дослідження фізіологічної ролі кисню у звичайних та високогірних атмосферних умовах за даними літератури.

Історія кисню

Історія кисню бере початок з його відсутності. Сьогодні ми живемо в атмосфері, яка містить 20,9 % O₂. Натомість, приблизно 4,6 мільярда років тому, коли була створена Сонячна система, атмосфера Землі була повністю позбавлена як O₂, так і озону (O₃) [13].

Єдиним джерелом атмосферного кисню до фотосинтезу, ймовірно, був фотоліз води, що призводив до утворення водню, який швидко втрачався в космосі. Крім того, кисень, ймовірно, поглинався з атмосфери відновними

газами вулканів, такими як водень. Тому накопичення кисню в атмосфері було неможливим. Хоча вважається, що утворення кисню в результаті фотосинтезу почалося приблизно 3,8 мільярда років тому, більша його частина утворювалася в океанах, а потім вступала в реакцію з мінералами, частково з Fe^{2+} , що призвело до появи залізних відкладень, які можна побачити сьогодні [8].

За відсутності захисного шару озону ультрафіолетове випромінювання Сонця бомбардувало поверхню Землі. Під цим випромінюванням синтезувалися органічні сполуки (амінокислоти) з води, вуглекислого газу (CO_2), метану, водню та аміаку — так званий «первинний бульйон», який породив перші самовідтворювані ланцюги молекул. Скам'янілості, що датуються понад 3,5 мільярдами років, свідчать про синтетичні процеси, які дозволили живим організмам захоплювати сонячну енергію та створювати органічні молекули, такі як глюкоза. Анаеробне бродіння (гліколіз), яке живило цих істот, цілком можливо, передувало всім іншим біологічним шляхам видобутку енергії, знайденим на Землі. Ці стародавні організми вивільняли O_2 в атмосферу, і протягом наступних двох мільярдів років була створена атмосфера, де понад кожна п'ята молекула була киснем. У Шарк-Бей, Західна Австралія, ці мікроорганізми, відомі як ціанобактерії, досі скупчуються у кількості приблизно 3 мільярди на квадратний метр у колоніях на формаціях, які називаються стромалітами. При уважному спостереженні можна побачити невеликі потоки бульбашок — молекулярного кисню, що піднімаються зі стромалітів. За іронією долі, ціанобактерії, що започаткували життя на Землі, були майже повністю з'їдені своїми нащадками [13].

Зрештою фотосинтетичне виробництво O_2 перевищило поглинання, і рівень атмосферного кисню зростав. Збільшення вмісту кисню в ранній атмосфері та океані Землі призвело до появи багатоклітинних організмів та диверсифікації тварин. Постійне зростання помітної концентрації кисню в атмосфері відбувалося приблизно між 2,4 та 2,1 мільярдами років тому і зараз широко відоме як Велика окиснювальна подія (Great Oxidation Event, GOE). Накопичення O_2 в атмосфері Землі, а також в океані змінило середовище існування всіх живих організмів, а отже, й тиск відбору на них. Це також збільшило швидкість мутацій і прискорило подальшу еволюцію. Використання O_2 мало переваги, як-от збільшення продукції енергії з харчових продуктів, проведення нових метаболічних перетворень, розчинення та детоксикація численних сполук, генерація тепла та світла. Але за ці переваги потрібно було заплатити ціну, а саме забезпечення захисту від значної токсичності кисню, парамагнітного газу. Ті організми, яким вдалося розвинути необхідний захист, дали початок величезній різноманітності аеробних форм життя. Ті, хто не міг пристосуватися до виклику токсичності кисню, еволюціонували в анаеробні організми. Цікаво, що у глибоких гіперсолоних аноксичних басейнах Середземного моря живуть багатоклітинні тварини (метазої), отже певні форми багатоклітинних тварин можуть існувати в постійно аноксичних умовах [1, 14]. Сьогодні підтримка кількості атмосферного кисню на Землі залежить від фотосинтезу [8].

Два найважливіших наслідки Великої окиснювальної події — це утворення шару O_3 у атмосфері, який ефективно зменшував ультрафіолетове випромінювання, що досягає поверхні Землі. Це зупинило небіологічний синтез органічних речовини. Другим наслідком є розвиток нових метаболічних шляхів, які використовують O_2 як акцептор водню [13].

Історія знань про дихання і відкриття кисню

З незапам'ятних часів повітря вважалося єдиною речовиною, оскільки воно ніколи не виглядало як суміш. Воно було одним із чотирьох елементів — землі, вогню, повітря та води, з яких складалася вся матерія, на що вперше вказав Емпедокл (Empedocles) з Агірігента на Сицилії (495–435 pp. до н. е.). Згодом ця ідея стала частиною великої філософської системи грецького філософа Аристотеля (Aristotle) (384–322 pp. до н. е.), що пояснювала природні явища. Ця система лягла в основу алхімії, яка була ранньою експериментальною наукою. Емпедокл вважав, що метою дихання є виключно охолодження серця та крові. У свою чергу, кров служить для постачання «врожденного тепла» від серця до різних органів. Аристотель вважав, що артерії зазвичай містять повітря і що всі хвороби виникають внаслідок дисбалансу чотирьох рідин (крові, мокротиння, чорної жовчі, жовтої жовчі). Еразістрат з Коса (бл. 330–250 до н. е.) розглядав можливість того, що пори з'єднували системні артерії та вени (що заперечував Гален) [13]. Хоча система Аристотеля здавалася переконливою, багато питань залишалися без відповіді та незрозумілими. Одним із них було явище вогню. Грецький інженер Філон Візантійський (Philo of Byzantium) (280–220 pp. до н. е.) провів експеримент, у якому він спалював свічку в замкнутому просторі, і полум'я згасло. Давно було добре відомо, що коли речовини горять, у повітрі відбувається незрозуміла зміна — воно стає нездатним підтримувати подальше горіння або, власне, будь-яку форму життя тварин чи комах. Цю зміну було важко пояснити, оскільки повітря вважалося елементом, тобто єдиною речовиною [15].

Розуміння того, що людина дихає киснем історично пов'язане з відкриттям кровообігу. Стародавні греки, включаючи Гіппократа (Hippocrates) та Галена (Galen), розглядали серцево-судинну систему як дві окремі мережі артерій та вен. Гален стверджував, що печінка виробляє кров, яка потім розподіляється по організму відцентровим чином, тоді як повітря або пневма поглинається з легень у легеневі вени та переноситься артеріями до різних тканин тіла. Артерії також містили кров, яка проходила з венозної сторони через невидимі пори в міжшлуночковій перегородці та периферичних анастомозах. Це була система з відкритим кінцем, в якій кров і повітря просто розсіювалися на кінцях вен та артерій відповідно до потреб місцевої тканини. Кров не циркулювала, а радше повільно припливала та відпливала. Ця точка зору панувала протягом 15 століть, до 1628 року, коли Вільям Гарвей (William Harvey) опублікував свою знаменну 72-сторінкову книгу «Про рух серця та крові у тварин (De Motu Cordis et Sanguinis)». Гарвей використав експеримент та дедуктивну логіку, щоб показати, що

артерії та вени функціонально, якщо не структурно, пов'язані в легенях та периферичних тканинах, і що кров циркулює [16].

Проте історія медицини свідчить, що вивченням кровообігу займалися й інші дослідники. Ібн аль-Нафіс (Ibn al-Nafis) (1213–1288) був сирійським цілителем та анатомом, лікарем єгипетського султана та начальником Каїрської лікарні. Нафіс був надзвичайно талановитою людиною, написав понад 100 медичних текстів, науково-фантастичних, гумористичних та теологічних романів. У 1250 році н. е. він правильно описав легеневий кровообіг та кисень одним реченням: «Легенева артеріальна кров проходить через невидимі пори в легенях, де вона змішується з повітрям, утворює життєву силу, а потім проходить через легеневу вену, щоб досягти лівої камери серця». Життєва сила — це термін, який Гален використовував приблизно у 200 році н. е. для позначення червоної (артеріалізованої) крові. Наразі вважається, що Аль-Нафіс був першим, хто зрозумів кровоток у легенях, за 400 років до Вільяма Гарвея (William Harvey). Це відкриття було маловідомим на Заході, доки в 1924 році його не виявив єгипетський історик медицини Мухь аль-Дін (Muhyo al-Deen) у Пруській державній бібліотеці [17].

Триста років по тому Міхаель Сервет (Michael Servetus) (1511–1553) знову відкрив легеневий кровообіг і зміну кольору крові в легенях. Він був блискучим ерудитом, географом, картографом, біблійним дослідником і цілителем, який став лікарем архієпископа В'єнни (Дофіне) (Vienne (Dauphiné)), Франція. На початку Реформації Мартіна Лютера (Martin Luther's) Сервет неодноразово писав, що доктрини трійці та хрещення немовлят не є біблійними, чим створив собі чимало проблем. Як католики, так і протестанти оголосили його єретиком. Щоб уникнути інквізиції, він переховувався та у 1553 році написав під псевдонімом працю «Відновлення християнства (Christianismi Restitutio)», де пропонував, щоб Реформація повернулася до біблійних коренів. Лідери інквізиції спалили його опудало. Незважаючи на намагання переховуватися, Сервета викрили, заарештували та ув'язнили як єретика, тримали у в'язниці понад 2 місяці, а потім висунули звинувачення. 27 жовтня 1553 року Сервета спалили на вогнищі в районі Шампель у Женеві, прив'язавши до ноги примірник «Відновлення християнства». Книга містила опис Серветом впливу повітря на кров у легенях, проте його наукове повідомлення залишалося невідомим протягом 400 років [17].

У 1953 році, через 400 років після мученицької смерті Сервета, Роланд Бейнтон (Roland Bainton), професор церковної історії Єльського університету, запозичивши один із трьох збережених примірників єретичної книги Сервета, опублікував найавторитетнішу біографію Сервета «Переслідуваний єретик». Колега Бейнтон в Єльському університеті, Джон Фултон (John Fulton), професор фізіології, знайшов у книзі невідомий опис Серветом легеневого кровообігу. Зараз зрозуміло, що Сервет за століття до Вільяма Гарвея відкрив, що кров протікає через тканину легень, виділяючи продукт її життєдіяльності в повітря та змінюючи колір крові [17].

У 1604 році відомий польський лікар-шляхтич та алхімік Михайло Сендівогіус (Michael Sendivogius) (1566–

1636) встановив, що повітря містить так зване «таємне харчування життя». Він зрозумів, що «харчування» — це газ, який виділяється селітрою (нітратом калію) при нагріванні і оприлюднив це у роботі «Novum Lumen Chymicum». Праці Сендівогіуса часто копіювали та читали понад століття, однак ніхто не усвідомлював хімічної важливості його відкриття [17].

На початку 17 століття при дворі Габсбурзького монарха імператора Рудольфа II у Празі працював інженером і піротехніком голландський винахідник Корнеліс Дреббель (Cornelis Drebbel) (1572–1633). У своєму «Трактаті про стихії природи», який вперше був опублікований у 1608 році, через чотири роки після появи «Novum Lumen Chymicum» Сендівогіуса, в уривку про походження грому він писав: «селітра розбивається та розкладається силою вогню і таким чином змінює природу повітря...». Дреббель проводив відповідні експерименти. На рисунку 3 з голландського видання праці Дреббеля 1688 року зображено двох чоловіків, які дивляться на бульбашки, що виходять з носика ретортної колби в керамічну ємність з водою при нагріванні. Експеримент представляв термічний розклад нітрату до нітриту калію та газоподібного продукту, який ми сьогодні розпізнаємо як кисень (2KNO_3 (нітрат калію) $\rightarrow 2\text{KNO}_2$ (нітрит калію) + O_2) [15].

У 1621 році у Лондоні Дреббель побудував перший у світі підводний човен (рис. 4). Король Яків I (James I) та натовп глядачів спостерігали, як човен проплив 10 миль Темзою від Вестмінстера до Гринвіча під водою. Дреббель ніколи не розкривав секрету оновлення під-



Рис. 3. Експеримент Дреббеля — термічний розклад селітри [15]



Рис. 4. Один із перших прототипів підводного човна Корнеліса Дреббеля [17]

водного повітря. Сорок років по тому Роберт Бойль написав, що розмовляв з математиком, який був на підводному човні Дреббеля. Останній сказав, що «Дреббель використовував хімічний розчин, щоб замінити квінтесенцію повітря» [17].

У 17-му столітті продовжувалося дослідження легеневого кровообігу. Марчелло Мальпігі (Marcello Malpighi) (1628–1694) був чудовим мікроскопістом, який у 1661 році встановив анатомічну основу газообміну в легенях, описавши рух крові через легеневі капіляри та їх зв'язок з альвеолами у жаб. На жаль, хоча він і спостерігав окремі еритроцити в капілярах, він вважав їх жировими кульками. Антоні ван Левенгук (Antoni van Leeuwenhoek) (1632–1723) усвідомив справжню природу еритроцитів [13].

Роберт Бойль (Robert Boyle) (1627–1691) та Роберт Гук (Robert Hooke) (1635–1703) припустили, що метою дихання є постачання організму життєдайною речовиною, присутньою в повітрі, а самі дихальні рухи мають другорядне значення. Річард Лоуер (Richard Lower), англійський лікар, (1631–1691) довів, що кров у легеневій вені червоніє, перш ніж досягає лівих відділів серця, якщо трахея не закупорена [13].

Британський лікар Джон Мейоу (John Mayow) (1641–1679) поглибив розуміння ролі повітря в диханні та горінні, і висунув цю тему на перший план наукового порядку денного того часу. В Оксфорді, в 1668 році, Джон Мейоу написав книгу про частину повітря, яку він назвав «нітроаеродинамічний спирт (spiritus nitro-aereus)». Він писав, що вона поглинається вогнем і що ми дихаємо нею, щоб забезпечити нам тепло та енергію. На рисунку 5 показано деталі деяких його експериментів та апаратів [15]. Дослідження горіння (угорі ліворуч) та дихання (посередині ліворуч) показало, що в цих процесах використовується лише п'ята частина повітря. Апарат для горіння фокусує сонячне світло та запалює трут всередині банки. Зміна кількості повітря вимірюється підвищенням висоти води всередині банки, основа якої зану-

рена в миску з водою. Дихальний апарат містить мишу на еластичній мембрані. Миша дихала повітрям, і мембрана надувалася, коли тиск усередині камери зменшувався [18]. Мейоу показав, що в закритій банці смерть тварини прискорюється за наявності палаючої лампи. Мейоу також стверджував, що саме цей «нітроаеродинамічний спирт», що потрапляє в кров через легені, сприяє скороченню м'язів [13].

У своєму «Tractatus Quinque Medico-Physici» (Оксфорд, 1674) Мейоу пояснив процеси горіння та дихання з точки зору частинок - ігнеоаерону та нітроаерону. Наступний уривок взято з «Tractatus Quinque»: «Крім того, нітроаерозольна сіль, якою б вона не була, стає харчуванням для вогню, а також потрапляє в кров для дихання, як буде показано нижче. Також, далі, неможливо, щоб ці магматично-аерозольні частинки були якоюсь ідеальною селітрою, як зазвичай вважається, бо вже було зазначено, що не сама селітра в цілому, а лише певна її частина, знаходиться в повітрі...». У ті часи було особливо важко зрозуміти, як газоподібна речовина (кисень) може бути хімічно поєднана (зафіксована) як частина твердої речовини — калієвої селітри. Слово «газ», що походить від давньогрецького слова «хаос», вперше було використано в 1624 році фламандським ятрохіміком Йоганнесом Баптистою ван Гельмонтом (Jan Baptista van Helmont) (1580–1644). Озираючись назад, можна побачити, що Мейоу говорив про хімічні процеси за участю кисню та реакції окиснення [15]. Робота Мейова канула в безвісті, коли всі вчені прийняли хибну теорію флогістону [17].

Теорія флогістону виникла на основі спостережень за горінням металів і була дітищем двох німецьких філософів-хіміків: Георга Ернста Штала (Georg Ernst Stahl) (1660–1734) та Йоганна Йоахіма Бехера (1635–1682). Згідно з їхньою теорією, всі речовини містять горючу стихію під назвою флогістон (з давньогрецької, що означає «згорілий» або буквально «вогонь землі»). Коли вони

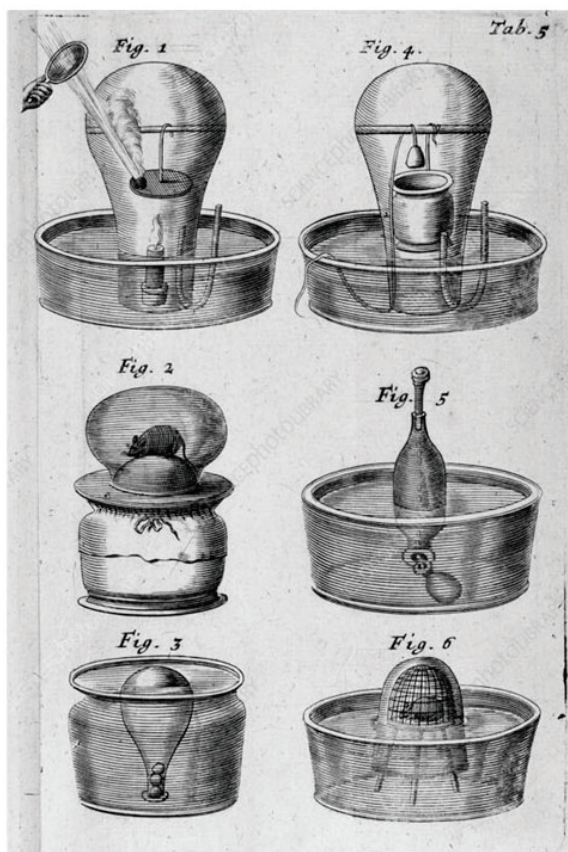


Рис. 5. Ілюстрація з «П'ятого трактату» Мейоу, що зображує експеримент з горіння та дихання [18]

горять, флогістон виділяється в повітря. Однак теорія не пояснювала, чому метали стають важчими при горінні. Це було подолано припущенням, що флогістон має негативну масу [15]. Визначення флогістону не було чітким, деякі філософи вважали флогістон і вогонь синонімами [19]. Отже те, що зараз називають окисненням, вважалося вивільненням флогістону, а матеріал, що залишився, такий як попіл, вважався дефлогістованою речовиною [8]. Ця ідея майже століття перешкоджала науці [17].

Протягом перших десятиліть 18 століття гази стали визнаватися речовинами зі специфічними хімічними та фізичними властивостями. Однак їх дослідження було проблематичним, оскільки було важко зібрати їх зразки. З публікацією в 1727 році праці Стівена Хейлза (Stephen Hales) (1677–1761), фізіолога рослин, «Овочі», було зроблено великий прорив у практичних методах — описано збір газів шляхом витіснення води. Так народилася ера пневматичної хімії. Новий метод обробки газів дозволив вивчати їх детальніше, ніж це було можливо раніше. Інші методи збору газів включали сечові міхури тварин (свині, теляти, вола) та витіснення ртуті [15].

Карл Вільгельм Шееле (Carl Wilhelm Scheele) (1742–1786), німецько-шведський фармацевтичний хімік-експериментатор, народився в німецькомовній Померанії. Отримавши освіту у Швеції, він став дуже розумним аптекарем і хіміком, у 1768 році опублікував нові дослідження з хімії металів, у 1770 році став директором аптеки Локка в Уппсалі. Лабораторне відкриття кисню відбулося в 1771 році, коли Карл Вільгельм Шееле створив те, що він назвав «вогняним повітрям», шляхом нагрівання

оксиду ртуті, карбоната срібла, нітрата магнію та інших нітратних солей [2]. Метою експерименту, який був проведений за два роки до Пристлі (але опублікований після Пристлі), було побачити, чи може він розділити тепло, яке вважалося матеріальною речовиною, на його складові: вогняне повітря та флогістон. Він використовував різноманітні типи апаратів, деякі з яких показані на рисунку 6 [15]. На цій ілюстрації на зображенні 3 (Fig. 3) показано піч з ретортною колбою, що містить кальцин ртуті, яка розкладається, утворюючи вогняне повітря (кисень), що збирається в міхурі, та рідку ртуть, яка залишається в колбі. На зображенні 5 (Fig. 5) посудина С наповнена вогняним повітрям, а дно пляшки В містить вапняну воду. Бджолу поміщують всередину посудини С і дають їй трохи меду для їжі. Через 6 днів бджола гине, а вапняна вода піднімається, щоб заповнити посудини В та С, і стає молочною [15].

Шееле працював в університеті разом із відомим хіміком Торберном Бергманом (Torbern Bergman), який допоміг йому опублікувати його роботу латиною в журналі *Nova Acta* [17]. У 1774 році Лавуазьє надіслав Бергману свій новий підручник з хімії, включаючи копію для Шееле, адже він дуже захоплювався опублікованими роботами Шееле. Шееле негайно написав Лавуазьє, щоб подякувати йому за книгу. Він повідомив Лавуазьє, як у 1771 році він створив дивний новий газ при нагріванні певних металевих земель. Він назвав його вогняним повітрям, тому що він значно освітлював полум'я свічки та підтримував життя у мишей. Оскільки ні він, ні Бергман не могли пов'язати це з теорією флогістону, Шееле відклав публікацію. Він попросив Лавуазьє повторити експеримент, а потім допомогти йому пояснити його. На той час, коли Шееле нарешті вирішив у 1775 році опублікувати свою книгу «Вогняне повітря» з усіма своїми експериментальними висновками, він прочитав про відкриття того ж газу Джозефом Пристлі (Joseph Priestley's) в 1774 році, тому було вже занадто пізно стверджувати про новизну відкриття. Шееле писав, що Лавуазьє так і не відповів на його лист. Книга Шееле була нарешті опублікована в 1777 році, але він не зміг підтвердити свою першість у відкритті вогняного повітря. Тому вчені та історики проігнорували його відкриття кисню. За останні 15 років своєї кар'єри Шееле опублікував 48 робіт про хімічні відкриття. У 1893 році французькому історичному Едуару Грімо (Édouard Grimaux) показали листа Шееле до Лавуазьє, якого раніше ніхто не бачив. Він опублікував текст, але не зміг його показати, оскільки лист вилучили приватні власники. Століттям пізніше, у 1993 році, різні артефакти Лавуазьє були передані до пожертвувань Французькій академії наук. Серед них був лист Шееле до Лавуазьє 1774 року. Нащадки брата дружини Лавуазьє приховували листа протягом 219 років, оскільки знали, лист доводить, що великий хімік використовував методи Шееле без посилань на останнього, що може розцінюватися як привласнення авторства [17].

Айзек Азімов (Isaac Asimov), американський письменник, автор наукових та науково-фантастичних книг, називав Шееле «нещасним Шееле», оскільки він першим відкрив кисень та низку інших елементів, як-от молібден, вольфрам, барій, водень та хлор, але заслуга належить

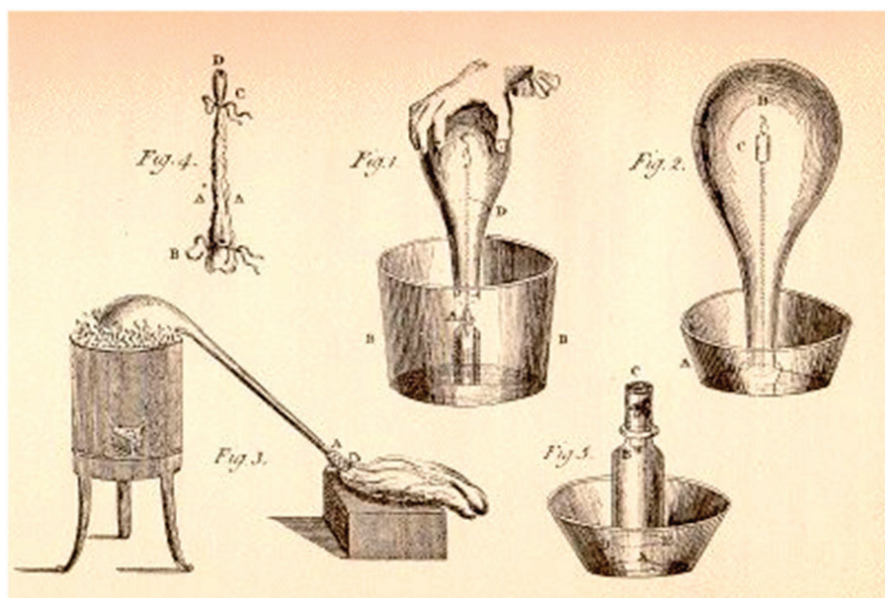


Рис. 6. Карл Вільгельм Шеєле, ілюстрація з «Хімічного трактату про повітря та вогонь» [20]

іншим. Його невдача продовжилася, коли він передчасно помер від отруєння ртуттю, що виникло внаслідок нагрівання оксидів ртуті для отримання кисню [2].

Свій вагомий незалежний внесок у відкриття кисню зробив англійський хімік, унітаріанський служитель Джозеф Прістлі (Joseph Priestley) (1733–1804). Прістлі був хворобливою дитиною, і його освіта деякий час була занедбана. Згодом він вивчив іврит, латину та грецьку мови, вивчав теологію та став нонконформістським священиком. Дві церкви звинуватили його в надмірному радикальному ставленні, але він невдовзі став відомим, викладаючи граматику та природничі науки в Академії Воррінгтона поблизу Манчестера, допомагаючи зробити її провідною школою для дисидентів — фактично, «колискою унітаріанства», як назвав її один вчений. У молодості Прістлі розвинув палкий інтерес до експериментальної науки. Два невидимі явища привертали увагу вчених того часу: електрика та газ. Прістлі займався обома процесами і був надзвичайно вправним маніпулятором газів — на рисунку 7 показано деякі з його апаратів [15]. Більшість із них — це жолоби та скляні ємності, за допомогою яких він виділяв та зберігав газ. Деякі банки містили рослини або мишей, щоб побачити, який вплив на них має кожен газ. Робота Прістлі міститься у тритомнику «Експерименти та спостереження над різними видами повітря», опублікованому в Лондоні в 1774–1777 роках [21].

1 серпня 1774 року Прістлі, нагріваючи червоний ртутний кальцій, створив газ, який спричиняв спалах розжареної тріски та підтримував життя миші в плясці, пізніше відомий як кисень. Він назвав його дефлогістованим повітрям. Зараз це вважається його найвідомішим експериментом. Прістлі сфокусував сонячне світло на грудці оксиду ртуті в перевернутій скляній ємності та спостерігав, як з грудки виділяється безбарвний, без запаху та смаку газ, що спричиняє займання полум'я. Про це відкриття він писав: «Відчуття в моїх легенях не відрізнялося суттєво від відчуття звичайного повітря,

але мені здалося, що мої груди деякий час після цього відчувалися особливо легкими та приємними. Хто може сказати, чи з часом це чисте повітря може стати модним предметом розкоші. Досі лише дві миші та я мали честь дихати ним». Прістлі також зауважив, що цей газ підтримував життя мишей приблизно в чотири рази довше, ніж повітря подібної якості в закритих приміщеннях. Робота Прістлі пішла далі і показала, що рослини можуть вивільняти газ, який може підтримувати життя мишей [8], що свідчить, що рослини виділяли кисень і «освіжали» повітря за допомогою процесу фотосинтезу [22].

Прістлі, який відкрив кисень, елемент, необхідний для життя, сам був одним із перших, хто припустив, що цей газ може мати негативний вплив. У 1775 році він висловив припущення, що «хоча чисте дефлогістиковане повітря може бути дуже корисним як ліки, воно може бути не таким доречним для нас у звичайному здоровому стані організму; адже, як свічка згорає набагато швидше в дефлогістикованому, ніж у звичайному повітрі, так і ми можемо, можна сказати, жити занадто швидко, і тваринні сили занадто швидко виснажуватися в цьому чистому повітрі» [1].

Прістлі був теологом з дисидентськими уявленнями, мав суперечливі погляди на низку політичних та теологічних питань, що викликало підозру та призвело до того, що натовп спалив його будинок і церкву, а також до його втечі з Англії до центральної Пенсільванії на останні роки життя [2]. Його винахідливість у розробці апаратів та його майстерність у проведенні експериментів були дуже вражаючими та поставили його серед найвидатніших філософів того часу [8].

Антуан Лоран Лавуазьє (Antoine Laurent Lavoisier) (1743–1794) був блискучим поліматом, скрупульозним вченим та став найблискучішим найздібнішим хіміком світу свого часу до 30 років. Хоча Антуан Лавуазьє не був незалежним відкривачем кисню, як він стверджував, він відомий завдяки просуванню наукових знань про хімічну природу кисню та його роль у нормальному диханні.

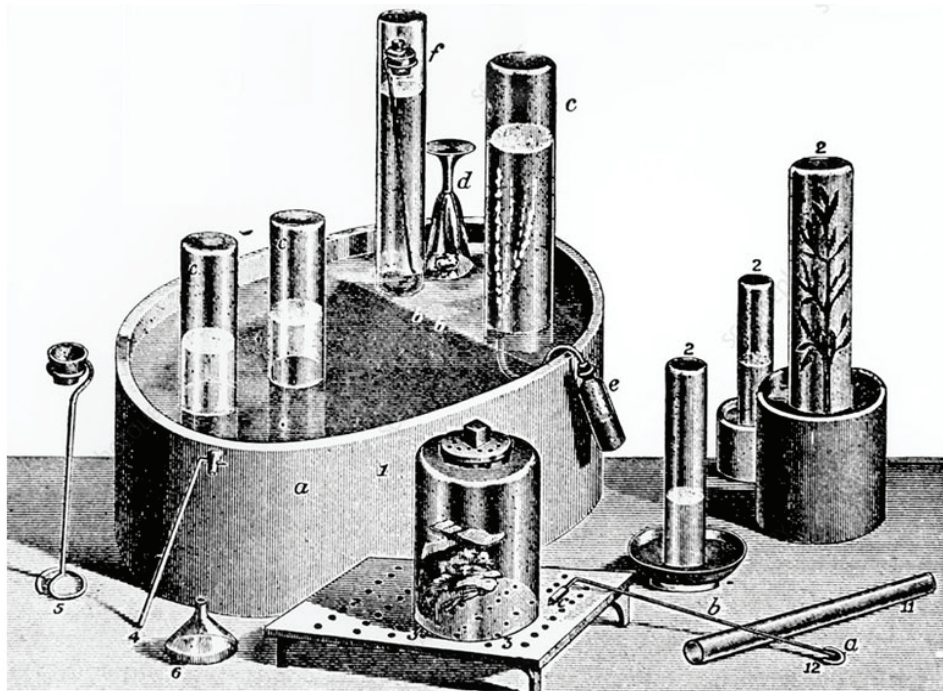


Рис. 7. Експериментальне обладнання, що використовував Джозеф Прістлі [21]

Його спілкування 1774 року з Прістлі та Шеєле дозволило йому навесні 1775 року повторити їхні експерименти з використанням більш складного лабораторного обладнання [2]. Як і Прістлі, він експериментував з кальцином ртуті та приготував той самий газ, який Прістлі назвав дефлогістиваним повітрям. На рисунку 8 показано апарат, який він використовував. Колба містила близько 500 см³ ртуті (вагою приблизно 7 кг), а в жолобі RS та скляному ковпаку була вода. Виготовлення такої колби вимагало б великої майстерності від складува! Піч була здатна підтримувати горіння вогню протягом кількох тижнів [15]. Лавуазьє нагрівав ртуть у скляній реторті на печі. На поверхні ртуті з'являлися червоні цятки, коли вона реагувала з повітрям. Газ, що залишився, був інертним і зараз відомий як азот. Червоні цятки при нагріванні давали ртуть і горючий газ [23].

У своїй книзі 1777 року «Mémoire Sur la Combustion en General» («Про горіння взагалі») він припустив, що склад повітря містить кисень («життєве повітря») та азот («азот» або «неживе повітря») [2]. Він написав: «Винятково придатне для дихання повітря, яке потрапляє в легені, залишає його у формі крейдяних аероформних кислот (CO₂)... майже в рівному об'ємі». Він визнав, що дихання діє лише на ту «частину чистого повітря, яка є надзвичайно придатною для дихання», і що «мефітова частина» (азот, N₂) не використовується [13, 15].

Однак, після декількох років ретельного вивчення його хімії, Лавуазьє все ще не зміг довести, чи є життєве повітря новим елементом чи сполукою. І він сумнівався, але все ще не міг спростувати теорію флогістону. До 1783 року він опинився в глухому куті через ці дилеми [17].

Генрі Кавендіш (Henry Cavendish) (1731–1810) був натурфілософом, вченим, видатним хіміком-експериментатором і теоретиком, а також фізиком та членом Королівського товариства. У 1766 році Кавендіш відкрив і опублікував, як отримати легкозаймистий газ (H₂),

помістивши залізні стружки в сильну кислоту. Кавендіш був частиною надзвичайно багатой аристократичної родини, яка прожила вісім століть. Він був дуже сором'язливим і замкнутим. Він ніколи не одружувався і ніколи не знімав портрета. Він побудував свою лабораторію та прожив частину свого життя в будинку свого батька, лорда Чарльза Кавендіша, в Блумсбері на розі Бедфорд-сквер поруч з Британським музеєм та Університетським коледжем. Він першим зважив Землю методом, який досі називають експериментом Кавендіша. Кавендіш зробив найважливіше окреме експериментальне спостереження в науці, оскільки воно вирішило дилему Лавуазьє. Енциклопедія Британіка називає його найвидатнішим англійським хіміком і фізиком-експериментатором і теоретиком свого часу [17].

Наприкінці 1770-х років Кавендіш і Прістлі зазначили, що спалювання легкозаймистого повітря призводить до утворення роси на скляних стінках. Кавендіш проана-

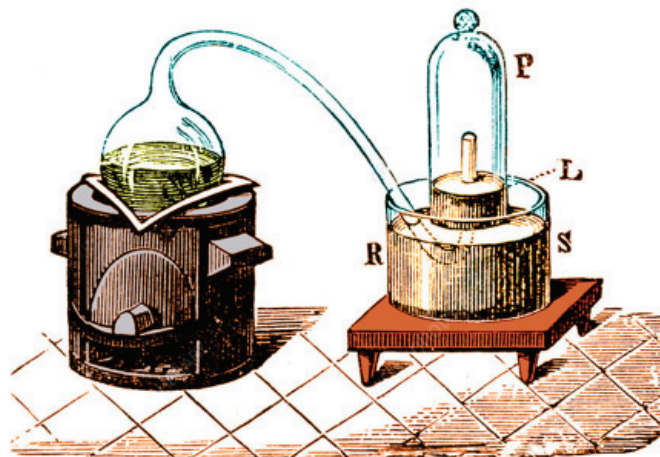


Рис. 8. Апарат, який використовував Лавуазьє. Ілюстрація до книги з хімії 1892 року [23]

лізував це та довів, що роса — це чиста вода і опублікував це в 1778 році. Його колеги в Королівському товаристві вважали твердження про створення води помилковим, оскільки всі вважали, що вода — це елемент, який неможливо створити. У 1783 році, коли соратник Кавендіша, фізик Чарльз Благден (Charles Blagden), став президентом Королівського товариства, він запропонував послати його до Лавуазьє з проханням допомогти зрозуміти неймовірний результат Кавендіша. Він переконав Лавуазьє перевірити спостереження Кавендіша-Прістлі, власноруч спаливши легкозаймисте повітря. 24 червня 1783 року Лавуазьє запросив вісьмох хіміків, щоб вони подивилися, як він доведе, що Кавендіш помиляється. Коли з'явилася вода, Лавуазьє був приголомшений! Він раптом зрозумів, що спостереження Кавендіша виявило загальноновизнану помилку. Він заявив: Вода — це не елемент, а сполука, що складається з легкозаймистого повітря та життєвого повітря. Тоді Лавуазьє назвав легкозаймисте повітря «воднем», а життєве повітря — «оксигеном» (я народжую кислоти, гр. oksys = кислотний; гр. гennaο = народжувати) за його кислотоутворювальні властивості. Лавуазьє вважав, що він є необхідним для утворення всіх кислот. Експеримент довів, що кисень є елементом. Прозріння Лавуазьє призвело до найбільшого зсуву парадигми в історії хімії та до великої хімічної революції, ключ до якої дав Кавендіш. Протягом наступних 6 років Лавуазьє зруйнував гіпотезу флогістону і переглянув усю хімічну теорію. У 1788 році, у віці 45 років, він завершив написання свого революційного трактату «Елементи хімії». На честь цього його 29-річна дружина Марі-Анн П'єретт Польз (1758–1836) замовила портрет у найвидатнішого французького художника того часу, Жака Луї Давида (Jacques Louis David). Він взяв, мабуть, найвищий художній гонорар усіх часів — 7000 ліврів (близько чверті мільйона доларів США) за цей нині відомий величезний (2,6 м заввишки) подвійний портрет Лавуазьє та його дружини (рис. 9) [17]. Вони одружилися в 1771 році, коли їй було 13 років, і протягом багатьох років вона допомагала своєму чоловікові у великій



Рис. 9. Лавуазьє та його дружина [24]

частині його наукової роботи. Серед наукового обладнання, показаного на портреті, є барометр, газометр, перегінний куб, скляний ковпачок та велика круглодонна колба з краном. Оригінальний портрет, написаний олією на полотні, зберігається в Метрополітен-музеї, Нью-Йорк, США [24].

Дружина малювала ілюстрації до книг Лавуазьє (рис. 10). Найважливішою з них був «Елементарний трактат з хімії» (1789), в якому він підсумував усі свої нові теорії [15].

Як і у Шеєле та Прістлі до нього, життя Лавуазьє складалося складно. Під час Французької революції, коли виявилося, що королівські кошти підтримують його лабораторію, Революційний трибунал за один день, 8 травня 1794 року, засудив і відправив на гільотину великого хіміка [2, 17]. Поширена цитата Лагранжа: «Лише мить, щоб відсікти йому голову, і, можливо, ще сто років, перш ніж ми побачимо такого іншого». Або, як висловився Андервуд:



Рис. 10. Дослід Лавуазьє з диханням людини, малюнок мадам де Лавуазьє [25]

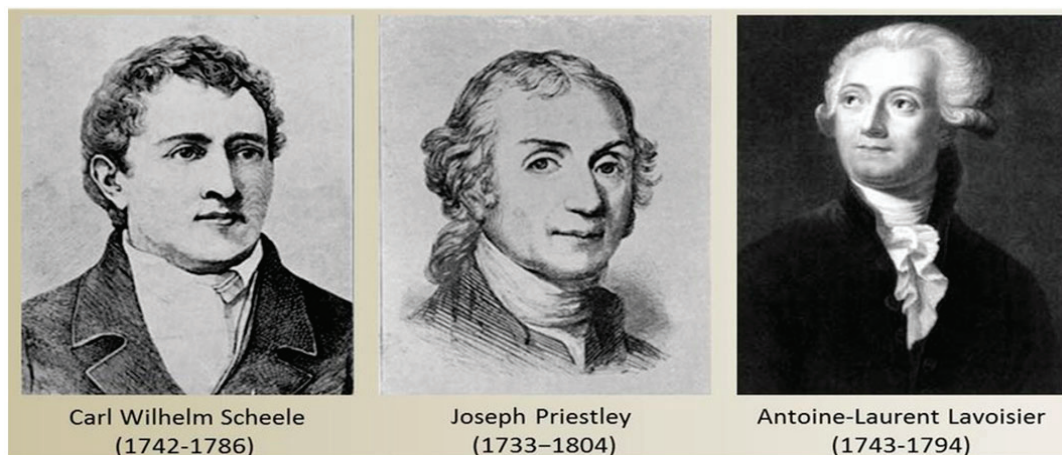


Рис. 11. Історичні постаті, які відкрили кисень [1]

«Революція здійснила свій найзлочинніший вчинок, і науці про дихання довелося чекати понад сорок років на свій наступний крок вперед». Так як пріоритет першовідкривача кисню є суперечливим, багато авторів визнають, що заслуга у відкритті кисню тепер належить трьом хімікам: шведу, англійцю та французу (рис. 11) [8].

Після відкриття кисню розвиток науки про дихання зосередився на дослідженнях обміну речовин, який виявився складним. Також вчені виявили, як кисень і вуглекислий газ транспортуються кров'ю та як організм автоматично регулює власний процес дихання. Британський фізик і хімік Хамфрі Деві (Sir Humphry Davy) (1778–1829) у 1799 році першим довів, що кров містить як O_2 , так і CO_2 . У період 1837—1845 років німецький фізик та хімік Генріх Густав Магнус (Heinrich-Gustav Magnus) (1802–1870) сконструював аналізатор газів крові та показав, що артеріальна кров містить більше O_2 та менше CO_2 , ніж венозна, що переконливо підтверджує ідею про те, що дихання відбувається в периферичних тканинах. Цей висновок також був висунутий німецьким фізиком, фізіологом та психологом Германом фон Гельмгольцем (Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz) (1821–1894) після спостереження, що одне посмикування ізольованого м'яза вивільняє тепло [13].

Німецький фізіолог Едуард Пфлеугер (Eduard Friedrich Wilhelm Pflüger) (1829–1910) опублікував статті (1872 та 1875), які переконливо довели, що метаболізм відбувається в периферичних тканинах, а кров лише транспортує дихальні гази. Німецький фізіолог і гігієніст Макс Рубнер (Max Rubner) (1854–1932) провів пряму калориметрію на інтактних тваринах та продемонстрував зв'язок між використанням O_2 та теплопродукцією. Німецький фізіолог Натан Цунц (Nathan Zuntz) (1847–1920) разом зі колегами вимірював обмін O_2 та CO_2 у собак, що бігали. Датський фізіолог Август Крог (August Steenberg Krogh) (1874–1949) разом зі своїми колегами задокументували дуже швидкі серцево-судинні реакції на початку фізичного навантаження [13].

Мітохондрії були вперше описані в другій половині 19 століття німецьким гістологом та ембріологом Рудольфом Альбрехт фон Кьоллікером (Rudolf Albert Kölliker) у 1857 році та німецьким анатомом і гістологом Річардом Альтманном (Richard Altmann) у 1898 році. Флетчер (W. M. Fletcher) і Гопкінс (F. Gowland Hopkins) у

1907 році показали, що кисень спричиняє зникнення лактату у стимульованих м'язах. Робота німецького біохіміка і лікаря Мейєргофа (Otto Fritz Meyerhof) з метаболізму кисню та глікогену була опублікована в 1927 році. До 1940-х років було розкрито клітинне розташування деяких комплексів ланцюга транспорту електронів [8].

Витоки окисного фосфорилування, спочатку відомого як аеробне фосфорилування, виникли з кількох дослідницьких напрямків: м'язового метаболізму, фосфорилування креатину, аеробного метаболізму молочної кислоти в м'язах та досліджень природи та ролі АТФ. У 1961 році Пітер Мітчелл запропонував хеміосмотичну теорію, яка пояснювала, як енергія з ланцюга електронного переносу використовується для генерації АТФ через протонний градієнт через внутрішню мітохондріальну мембрану. Його теорія спочатку була суперечливою, але зараз є основоположною концепцією [26].

Вивчення особливостей дихання в високогірних умовах

Ще в 300 році до нашої ери Аристотель, можливо, знав, що повітря на гірських вершинах «занадто розріджене для дихання». У класичній китайській історії, «Цянь Хань Шу (Ch'ien Han Shu)» (що датується приблизно 30 роком до н. е.), китайські мандрівники поблизу сучасного Кашміру позначили місцевість назвою, яка згодом була перекладена як «Гори Головного болю». Близько 35 року до н. е. Тоо Кін (Too Kin), високопоставлений чиновник Західної династії Пань, описав перехід до Кашміру через хребти, які він назвав Великими та Малими Горами Головного болю. Приблизно через 400 років буддистський місіонер Фа-Сяня (Fa-Hsien) (334–420 рр. н. е.), який перетинав перевал заввишки приблизно 3600–4200 м у Малих Снігових горах Китаю (близько 400 р. н. е.), залишив більш чіткий опис гірської хвороби. Хвей-Пінг (Hwey-Ring), один із супутників Фа-Сяня, не міг йти далі. З його ротової порожнини показала біла піна, і він сказав Фа-Сяню: «Я більше не можу жити. Негайно йди геть, щоб ми всі тут не померли...». У 14-му та 15-му століттях монгольські орди пронеслися через Центральну Азію, високий Тибет і потрапили до Європи. Один з монгольських вождів, Мірза Мухаммад Хайдер (Mirza Muhammad Haider), писав у 1544 році, що вони мали «відчуття сильної хвороби... задишка настіль-

ки перехоплює подих, що людина виснажується, ніби вона піднялася на крутий пагорб з важким тягарем на спині. Через гніт, який це викликає, важко спати... очі ледве закриваються, перш ніж людина прокидається від переляку, спричиненого гнітом легень і грудної клітки... коли пацієнта охоплює ця хвороба, він втрачає свідомість і починає говорити нісенітницю, а іноді втрачає здатність говорити. Ця хвороба вражає лише незнайомців, жителі Тибету нічого про неї не знають, як і їхні лікарі не знають, чому вона вражає незнайомців» [27].

Ранні теорії про те, що спричиняло гірську хворобу, були сповнені шалених спекуляцій. Від земних явищ, таких як вітер чи холод, до духовних чи потойбічних речей, таких як боги та дракони, етіологічних гіпотез було стільки ж, скільки й людей, які страждали. Однак знадобилося багато років, щоб з'явилося засноване на доказах розуміння того, що робить деяких людей (але не інших) дуже хворими, коли вони подорожують у високі гори [27].

У 1787 році Орас Бенедикт де Соссюр (Horace Benedict de Saussure) здійснив друге сходження на Монблан (4810 м) у Французьких Альпах. Це сходження на Монблан спонукало де Соссюра вивчати пульс, дихання, температуру та симптоми у людей на великих висотах у Європейських Альпах протягом наступних років. Під час сходження в 1787 році він включив барометр Торрічеллі до свого гірського спорядження. Соссюр писав: «Втома, яка виникає через рідкість повітря, абсолютно нездоланна. Коли воно досягає свого апогею, найнеминучіша небезпека не змусить вас рухатися ні на крок швидше... Оскільки повітря (на вершині Монблану) мало ледве більше половини своєї звичайної щільності, відсутність щільності довелося компенсувати частотою вдихів... Це причина втоми, яку людина відчуває на великій висоті. Бо коли дихання прискорюється, то й кровообіг також прискорюється» [27].

Відкриття кисню мало сильний вплив на великого німецького дослідника Александра фон Гумбольдта (Alexander von Humboldt) та його думки щодо зв'язку кисню з гірською хворобою. У 1802 році фон Гумбольдт піднявся приблизно на 5730 м на Чімборасо в Андах Еквадору та висловив припущення, що дуже неприємні симптоми, пов'язані з подорожами у високі гори, пояснюються браком кисню. Він та його товариші-мандрівники сильно страждали у високогір'ях, постійна нудота разом із запамороченням були найпомітнішими симптомами і виявилися набагато більш виснажливими, ніж утруднене дихання [27].

У 1878 році Поль Берт (Paul Bert), французький вчений і державний діяч, доктор медицини, природничих наук та ліценціату, професор фізіології, встановив експериментальний зв'язок між падінням барометричного тиску та проблемами, з якими люди стикаються на великій висоті. Багато хто вважає Бerta батьком сучасної фізіології високогір'я. Однак, до значної частини його роботи Бerta спонукав співвітчизник, лікар Дені Журдане (Denis Jourdanet). Журдане провів майже 20 років, практикуючи медицину на великих висотах у Мексиці, і значну частину своєї уваги зосередив на впливі високогір'я на людей. Завдяки в тому числі фінансовій підтримці Журдане, Берт зміг побудувати одну з найпер-

ших барокамер у своїй лабораторії (рис. 12). Берт зміг продемонструвати, що завдяки вдиханню додаткового кисню в умовах гіпоксії, можна лікувати симптоми гострої гірської хвороби. Під час своїх польових досліджень на великих висотах Журдане сформулював гіпотезу про те, що кров містить менше кисню у високих горах, оскільки атмосферний тиск нижчий, назвавши цю теорію «барометричною аноксемією». Берт сприяв значному прогресу фізіології, показавши, що парціальний тиск кисню, а не барометричний тиск чи відсоток кисню окремо, відповідає за шкідливий вплив гіпоксії. Берт зміг особисто підтвердити свій висновок про те, що гірська хвороба викликається впливом середовища з низьким парціальним тиском кисню [27].

Вагомий внесок у розуміння особливостей дихання у високогірних умовах внесли експерименти з акліматизації до зниженого атмосферного тиску в Інституті Лістера в Лондоні у 1919 році. Двоє вчених, Келлас (Kellas) and і Джон Скотт Голдейн (John Scott Haldane) проводили по кілька годин на день протягом чотирьох днів поспіль у гіпобарокамері на висотах, еквівалентних 3536 м (день 1), 4877 м (день 2), 6400 м (день 3) та 7620 м (день 4). На 4-й день, при барометричному тиску 312 мм рт. ст., альвеолярний $p_A\text{CO}_2$ Голдейна становив 19,8, а $p_A\text{O}_2$ — 30,1 мм рт. ст. (нормою є 40 і 104 мм рт. ст. відповідно). Хоча він зміг виконати вражаючу роботу зі швидкістю 3300 футо-фунтів/хвилину протягом чотирьох хвилин (на ергометрі), перш ніж зупинитися через виснаження, додавання одного літра на хвилину кисню через маску Холдейна зробило відновлення роботи «досить легким», навіть при збільшенні навантаження до 5000 футо-фунтів/хвилину. Ці результати підтвердили, що навіть короткі періоди акліматизації підвищують толерантність до висоти, і показали, наскільки важливим може бути використання додаткового кисню з низьким потоком для покращення продуктивності під час впливу екстремальної гіпобаричної гіпоксії. Варто зазначити, що такі «екстремальні» експерименти з людьми, як цей, було б важко, якщо не неможливо, відтворити сьогодні через інституційну політику захисту людей [27].

Протягом 30 років після перших екстремально висотних (наприклад, > 8000 м) спроб піонерів (1922 та 1924 років) сходження на Еверест, вчені розмірковували над питанням, чи зможуть люди досягти найвищої точки на Землі. Для деяких кисень здавався єдиним реалістичним способом досягти цього. Італійський фізіолог Рудольфо Маргарія (Rudolfo Margaria) цікавився цим питанням і в 1930-х роках провів серію експериментальних досліджень у камері низького тиску. Він виявив, що при барометричному тиску 300 мм рт. ст. — еквіваленті висоти приблизно 7500 м — максимальна людська сила падає до нуля. Відповідно, він виступав проти можливості сходження на Еверест без додаткового кисню, навіть попри те, що піонери Евересту, такі як Джордж Меллорі (George Mallory) та Говард Сомервелл (Howard Somervell), досягли позначки 8000 м без додаткового кисню у 1922 році [27].

Згодом Маргарія співпрацював із британським фізіологом Джозефом Баркрофтом (Joseph Barcroft) з Кембриджа. Вони мали на меті визначити, чи можливо «піднятися» до барометричного тиску, еквівалентного

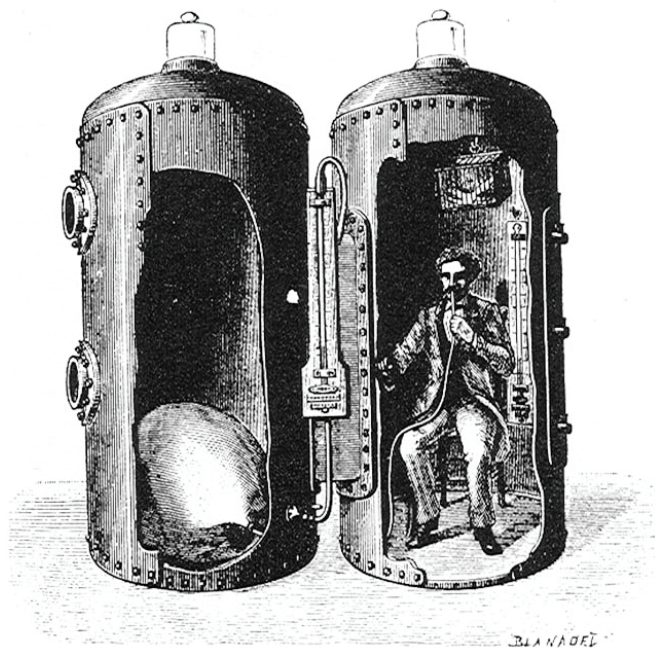


Рис. 12. Пол Берт за роботою в барокамерах своєї лабораторії [27]

тиску на вершині Евересту, за умови дихання 100 % киснем за допомогою камери низького тиску. Хоча вони передбачали, що це можливо, Баркрофт дійшов висновку, що альпіністу неможливо досягти вершини таким чином, враховуючи вагу додаткового кисневого обладнання, доступного для цього завдання. Невдовзі після цього фізіолог з Ельського університету Янделл Хендерсон (Yandell Henderson) проаналізував дані акліматизованих на великій висоті осіб та дійшов обґрунтованого висновку, що максимальне споживання кисню швидко знижується при наближенні до висоти, еквівалентної вершині Евересту. Він заявив, що поблизу вершини Евересту «швидкість підйому повинна наближатися до нуля: іншими словами, мінімальний прогрес за необмежений проміжок часу», і тому стверджував, що неможливо коли-небудь успішно піднятися на Еверест без додаткового кисню. Очевидно, що заяви навіть найвидатніших вчених не завжди витримують випробування часом, оскільки на Еверест вже було здійснено багато сходжень без додаткового кисню [27].

До кінця 1930-х років стало відомо, що у людей, які проживають на висоті, збільшується кількість циркулюючих еритроцитів. Було продемонстроване помітне збільшення кількості ретикулоцитів під час акліматизації жителів низовин до високогір'я. І хоча цей механізм часто використовується як класичний приклад адаптації людей на великій висоті, ступінь, до якої можна отримати користь від збільшення концентрації гемоглобіну, досить обмежений і взагалі ставиться під сумнів як корисний [27].

Питання про те, чому між людьми існують різючі відмінності в їхній здатності адаптуватися або акліматизуватися до великих висот, здебільшого залишалося без відповіді. Однак медична дослідницька експедиція Caudwell Xtreme Everest (CXE) 2007 року надала унікальну можливість вивчити, як люди адаптуються до гіпоксії. Понад 200 добровольців вирушили до базового табору

Евересту, щоб стати об'єктами 60 дослідників у серії експериментів. На жаль, у дні сходження умови на вершині були надто холодними та вітряними для забору артеріальної крові. Однак команді вдалося отримати чотири зразки на висоті 8400 м, і це були перші коли-небудь отримані артеріальні зразки з найвищої висоти. Рівень кисню в цих зразках був нижчим, ніж той, що коли-небудь вимірювався у людей, і подібний до найнижчих рівнів, коли-небудь виміряних у будь-якого ссавця, як-от у пірнаючих тюленів, які поверталися на поверхню після тривалого занурення [27].

Натепер встановлено, що для адаптації до умов високогір'я в організмі людини запускається низка фізіологічних реакцій. Це фізіологічні та молекулярні перебудови, що охоплюють акліматизацію, а саме: гіпоксична вентиляційна відповідь, легенева вазоконстрикція, гіпокапнія, алкалоз, збільшення серцевого викиду, покращення текучості та кисневої транспортної здатності крові, поліцитемія, підвищення рівню гемоглобіну, зменшення об'єму плазми, підвищення рівню 2,3 дифосфогліцерату в еритроцитах, збільшення мозкового кровотоку, підвищення діурезу і екскреції бікарбонатів, секреція еритропоєтину [28].

Основи висотної адаптації, що спостерігається у тибетських етнічних груп, включають мінімальну легенево-гіпертензію, оптимальну вентиляцію та перфузію, посилену доставку кисню до тканин та метаболічну ефективність клітин, що можна пояснити їхнім високодиференційованим генетичним профілем та епігенетичною модуляцією [10].

Попри це на сьогодні є розбіжності між теорією і практикою. За теоретичними розрахунками, враховуючи, що частка кисню в атмосфері (20,9 %) залишається незмінною незалежно від висоти, PiO_2 навколишнього повітря прямо пропорційний барометричному тиску. На вершині Евересту барометричний тиск становить 253 мм рт. ст. (33,73 кПа). Таким чином, навколишній PiO_2 становить 53 мм рт. ст., що створює 43 мм рт. ст. (~5,7 кПа) альвеолярному тиску кисню (через додавання водяної пари під час вдиху). На рівні моря нормальний альвеолярно-артеріальний градієнт становить 6–10 мм рт. ст., але на цих висотах альвеолярний тиск O_2 настільки низький, що дифузія сповільнюється, і рівновага між альвеолярним та артеріальним парціальним тиском O_2 не досягається протягом часу проходження крові в капілярах. Ситуація ще гірша під час фізичного навантаження, оскільки кров швидше рухається через легеневі капіляри. Гіпотетично розраховано, що показник артеріального PaO_2 на вершині становитиме близько 28 мм рт. ст., але насправді у 4 альпіністів на висоті 8400 м (після 20-хвилинного періоду вимивання, що дихали атмосферним повітрям) середній артеріальний PaO_2 становив 24,6 мм рт. ст. (~3,3 кПа). Розрахунки свідчать про несумісність з життям показники [29]. Але практика демонструє, що підкорення вершини Евересту без додатково застосування кисню можливе.

Якщо розмірковувати, що кінцевою метою дихання киснем є отримання енергії, то виходить, що при відсутності достатньої його кількості окремі унікальні особи можуть отримувати енергію іншим, ніж окисне фосфори-

лювання шляхом. Медична наука не володіє такими доказами, а відповіді на ці питання можуть бути приховані в інших сферах людського знання. Енергія проявляється по-різному як спектр, що складається з різних частот. У релігійних та духовних ученнях є припущення про тонку екзистенційну енергію. Тонка енергія описується на санскриті як Прана, у китайській медицині як Ці, а в Японії вона відома як Кі. Ця тонка сила вважається важливою для підтримки здоров'я та життя нашого тіла [30]. Проте роль таких припущень відносно теми даної роботи не встановлена.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zhu H, Traore K, Santo A, et al. Oxygen and Oxygen Toxicity: The Birth of Concepts. *React Oxyg Species*. 2016;1(1):1–8. doi: 10.20455/ros.2016.801.
2. Heffner JE. The story of oxygen. *Respir Care*. 2013;58(1):18–31. doi: 10.4187/respcare.01831.
3. Cruickshank S, Hirschauer N. The alveolar gas equation. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2004;4(1):24–27. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh008>.
4. Dunn J-OC, Mythen MG, Grocott MPW, et al. Physiology of oxygen transport. *BJA Education*. 2016;16(10):341–348.
5. West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials*. 7th Edn. 2004. Lippincott Williams & Wilkins London. 208 p. ISBN-10 : 0781751527.
6. Bertram R, Gram Pedersen M, Luciani DS, et al. A simplified model for mitochondrial ATP production. *J Theor Biol*. 2006;243(4):575–586. doi: 10.1016/j.jtbi.2006.07.019.
7. Biro GP. Oxygen and ATP: the Energy Economy of the Cell. In: Liu H, Kaye AD, Jahr JS. (eds) *Blood Substitutes and Oxygen Biotherapeutics*. 2022. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-95975-3_2.
8. Hancock JT. A Brief History of Oxygen: 250 Years on. *Oxygen*. 2022;2(1):31–39. <https://doi.org/10.3390/oxygen2010004>.
9. Storz JF, Scott GR, Cheviron ZA. Phenotypic plasticity and genetic adaptation to high-altitude hypoxia in vertebrates. *J Exp Biol*. 2010;213(Pt 24):4125–4136. doi: 10.1242/jeb.048181.
10. Garrido E, Soria JM, Salisbury R. Breathless and dying on Mount Everest. *Lancet Respir Med*. 2019;7(11):938–939. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30281-4.
11. Ortiz-Prado E, Dunn JF, Vasconez J, et al. Partial pressure of oxygen in the human body: a general review. *Am J Blood Res*. 2019;9(1):1–14.
12. Blancowicz J. *Our Respiratory System*. Ooga Press. 2025. ISBN-13 : 978-9811869389.
13. Jones AM, Poole DC. Introduction to oxygen uptake kinetics and historical development of the discipline. *Oxygen uptake kinetics in sport, exercise and medicine*. 2013:3–36.
14. Sperling EA, Knoll AH, Girguis PR. The Ecological Physiology of Earth's Second Oxygen Revolution. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*. 2015;46(1):215–235. doi:10.1146/annurev-ecolsys-110512-135808.
15. Szydio ZA. History of Fire. *Chem Didact Ecol Metrol*. 2019;24(1–2):23–43. DOI: 10.2478/cdem-2019-0002.
16. Aird WC. Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey. *J Thromb Haemost*. 2011;9(Suppl. 1):118–129. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04312.x.
17. Severinghaus JW. Eight sages over five centuries share oxygen's discovery. *Adv Physiol Educ*. 2016;40(3):370–376. doi: 10.1152/advan.00076.2016.
18. Experiment on combustion and respiration, illustration. Available at: <https://www.sciencephoto.com/media/1263657/view/experiment-on-combustion-and-respiration-illustration>
19. Woodcock L. Phlogiston theory and chemical revolutions. *American Chemical Society Bulletin for the History of Chemistry*. 2005;30:63–69.
20. Carl Wilhelm Scheele (1742–86) excerpts from Chemical Treatise on Air and Fire. Available at: <https://web.lemoyne.edu/giunta/scheele77.html>
21. Priestley's apparatus for investigating gases. Available at: <https://www.sciencephoto.com/media/363937/view/priestley-s-apparatus-for-investigating-gases>
22. 250 years of oxygen chemistry. *Nat Comput Sci*. 2024;4:461. <https://doi.org/10.1038/s43588-024-00670-z>.
23. Lavoisier's experiment on air, 1776. Available at: <https://www.sciencephoto.com/media/646816/view/lavoisier-s-experiment-on-air-1776>
24. Lavoisier and his wife, 1788. Available at: <https://www.sciencephoto.com/media/153665/view/lavoisier-and-his-wife-1788>
25. Karamanou M, Tsoucalas G, Androutsos G. Hallmarks in the study of respiratory physiology and the crucial role of Antoine-Laurent de Lavoisier (1743–1794). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305(9):L591–4. doi: 10.1152/ajplung.00142.2013.
26. Prebble JN. The discovery of oxidative phosphorylation: a conceptual off-shoot from the study of glycolysis. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*. 2010;41(3):253–262. doi: 10.1016/j.shpsc.2010.07.014.
27. Rodway GW. High Altitude Medicine: A Brief History. *Himalayan Journal*. 2016;71. Available at: <https://www.himalayanclub.org/hj/71/11/high-altitude-medicine-a-brief-history/>
28. Chawla S, Saxena S. Physiology of high-altitude acclimatization. *Reson*. 2014;19:538–548. <https://doi.org/10.1007/s12045-014-0057-3>.
29. Newcomb L. Why Use Oxygen on Everest? The physiological advantages of using supplementary oxygen on the summit day. *BJA*. 2010;105:Issue eLetters Supplement. https://doi.org/10.1093/bja/el_6439.
30. Manasa B, Jois SN, Nagendra Prasad K. Prana — The Vital Energy in Different Cultures: Review on Knowledge and Practice. *Journal of Natural Remedies*. 2020;20(3):128–139. <https://doi.org/10.18311/jnr/2020/24487>.

Підсумок

Проста з точки зору хімічної будови молекула кисню є ключовим гравцем у життєзабезпеченні. Високореакційна речовина бере участь в окисному фосфорилуванні, прийомі електронів, утворенні води і без неї життя неможливе. Нормальна фізіологія кисню ретельно досліджена, але подолання його нестачі в екстремальних умовах ще вивчається. Здорові люди, але не всі, мають здатність адаптуватися до атмосферних умов з низьким тиском кисню. І хоча багато загадок високогір'я розгадано, відкриття багатьох таємниць ще попереду.

REFERENCES

1. Zhu H, Traore K, Santo A, et al. Oxygen and Oxygen Toxicity: The Birth of Concepts. *React Oxyg Species*. 2016;1(1):1–8. doi: 10.20455/ros.2016.801.
2. Heffner JE. The story of oxygen. *Respir Care*. 2013;58(1):18–31. doi: 10.4187/respcare.01831.
3. Cruickshank S, Hirschauer N. The alveolar gas equation. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2004;4(1):24–27. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh008>.
4. Dunn J-OC, Mythen MG, Grocott MPW, et al. Physiology of oxygen transport. *BJA Education*. 2016;16(10):341–348.
5. West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials*. 7th Edn. 2004. Lippincott Williams & Wilkins London. 208 p. ISBN-10 : 0781751527.
6. Bertram R, Gram Pedersen M, Luciani DS, et al. A simplified model for mitochondrial ATP production. *J Theor Biol*. 2006;243(4):575–586. doi: 10.1016/j.jtbi.2006.07.019.
7. Biro GP. Oxygen and ATP: the Energy Economy of the Cell. In: Liu H, Kaye AD, Jahr JS. (eds) *Blood Substitutes and Oxygen Biotherapeutics*. 2022. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-95975-3_2.
8. Hancock JT. A Brief History of Oxygen: 250 Years on. *Oxygen*. 2022;2(1):31–39. <https://doi.org/10.3390/oxygen2010004>.
9. Storz JF, Scott GR, Cheviron ZA. Phenotypic plasticity and genetic adaptation to high-altitude hypoxia in vertebrates. *J Exp Biol*. 2010;213(Pt 24):4125–4136. doi: 10.1242/jeb.048181.
10. Garrido E, Soria JM, Salisbury R. Breathless and dying on Mount Everest. *Lancet Respir Med*. 2019;7(11):938–939. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30281-4.
11. Ortiz-Prado E, Dunn JF, Vasconez J, et al. Partial pressure of oxygen in the human body: a general review. *Am J Blood Res*. 2019;9(1):1–14.
12. Blancowicz J. *Our Respiratory System*. Ooga Press. 2025. ISBN-13 : 978-9811869389.
13. Jones AM, Poole DC. Introduction to oxygen uptake kinetics and historical development of the discipline. *Oxygen uptake kinetics in sport, exercise and medicine*. 2013:3–36.
14. Sperling EA, Knoll AH, Girguis PR. The Ecological Physiology of Earth's Second Oxygen Revolution. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*. 2015;46(1):215–235. doi:10.1146/annurev-ecolsys-110512-135808.
15. Szydio ZA. History of Fire. *Chem Didact Ecol Metrol*. 2019;24(1–2):23–43. DOI: 10.2478/cdem-2019-0002.
16. Aird WC. Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey. *J Thromb Haemost*. 2011;9(Suppl. 1):118–129. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04312.x.
17. Severinghaus JW. Eight sages over five centuries share oxygen's discovery. *Adv Physiol Educ*. 2016;40(3):370–376. doi: 10.1152/advan.00076.2016.
18. Experiment on combustion and respiration, illustration. Available at: <https://www.sciencephoto.com/media/1263657/view/experiment-on-combustion-and-respiration-illustration>
19. Woodcock L. Phlogiston theory and chemical revolutions. *American Chemical Society Bulletin for the History of Chemistry*. 2005;30:63–69.
20. Carl Wilhelm Scheele (1742–86) excerpts from Chemical Treatise on Air and Fire. Available at: <https://web.lemoyne.edu/giunta/scheele77.html>
21. Priestley's apparatus for investigating gases. Available at: <https://www.sciencephoto.com/media/363937/view/priestley-s-apparatus-for-investigating-gases>
22. 250 years of oxygen chemistry. *Nat Comput Sci*. 2024;4:461. <https://doi.org/10.1038/s43588-024-00670-z>.
23. Lavoisier's experiment on air, 1776. Available at: <https://www.sciencephoto.com/media/646816/view/lavoisier-s-experiment-on-air-1776>
24. Lavoisier and his wife, 1788. Available at: <https://www.sciencephoto.com/media/153665/view/lavoisier-and-his-wife-1788>
25. Karamanou M, Tsoucalas G, Androutsos G. Hallmarks in the study of respiratory physiology and the crucial role of Antoine-Laurent de Lavoisier (1743–1794). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305(9):L591–4. doi: 10.1152/ajplung.00142.2013.
26. Prebble JN. The discovery of oxidative phosphorylation: a conceptual off-shoot from the study of glycolysis. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*. 2010;41(3):253–262. doi: 10.1016/j.shpsc.2010.07.014.
27. Rodway GW. High Altitude Medicine: A Brief History. *Himalayan Journal*. 2016;71. Available at: <https://www.himalayanclub.org/hj/71/11/high-altitude-medicine-a-brief-history/>
28. Chawla S, Saxena S. Physiology of high-altitude acclimatization. *Reson*. 2014;19:538–548. <https://doi.org/10.1007/s12045-014-0057-3>.
29. Newcomb L. Why Use Oxygen on Everest? The physiological advantages of using supplementary oxygen on the summit day. *BJA*. 2010;105:Issue eLetters Supplement. https://doi.org/10.1093/bja/el_6439.
30. Manasa B, Jois SN, Nagendra Prasad K. Prana — The Vital Energy in Different Cultures: Review on Knowledge and Practice. *Journal of Natural Remedies*. 2020;20(3):128–139. <https://doi.org/10.18311/jnr/2020/24487>.