

Динамика газовыделений больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне базисной противовоспалительной терапии

Краснобаева Л.А.¹, Селиванова П.А.¹, Старовойтова Е.А.¹, Куликов Е.С.¹, Кириллова Н.А.¹, Кистенев Ю.В.¹, Мочула А.В.¹, Мочула О.В.¹, Огородова Л.М.¹, Фокин В.А.¹, Бажин С.И.¹, Эйдензон Д.В.²

Dynamics of gas evolutions in patients with a heavy bronchial asthma on a background of basic anti-inflammatory therapy

Krasnobayeva L.A., Selivanova P.A., Starovoitova E.A., Kulikov Ye.S., Kirillova N.A., Kistenev Yu.V., Mochula A.V., Mochula O.V., Ogorodova L.M., Fokin V.A., Bazhin S.I., Eidenzon D.V.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

² Корпорация NovoSpark, Канада

© Краснобаева Л.А., Селиванова П.А., Старовойтова Е.А. и др.

В связи с недостатками существующих методов оценки состояния тяжести бронхиальной астмы рассмотрены возможности использования для этой цели метода лазерной оптико-акустической спектроскопии. Полученные результаты показывают перспективность данного метода для диагностики течения тяжелой бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, тяжелая астма, лазерная спектроскопия, комбинированная терапия.

Because of the shortcomings of existing methods of assessment of asthma severity, the method of laser opto-acoustic spectroscopy was considered using for this purpose. Findings results show the availability of this method for diagnostics of clinical course severe asthma.

Key words: bronchial asthma, severe asthma, laser spectroscopy, combined therapy.

УДК 616.248-036.15-08:615.276:612.226

Введение

Тяжелая бронхиальная астма (БА) является значимой медико-социальной проблемой, составляя в общей структуре заболевания 15—20% [9, 14]. В современной медицине целями терапии БА является достижение полного или частичного контроля над заболеванием, а также сохранение достигнутого уровня контроля на протяжении как можно более длительного времени при условии отсутствия побочных явлений от применяемых препаратов [2].

В основе клинических признаков БА лежат два основных компонента: гиперреактивность дыхательных путей и бронхиальная обструкция, обусловленные воспалением тканей бронхов, которое в настоя-

щее время рассматривается как ключевой момент патогенеза БА. Однако в рутинной клинической практике довольно сложно напрямую оценить интенсивность воспаления в бронхах. Золотым стандартом определения воспаления при БА считается исследование бронхобиоптатов, полученных в процессе фибробронхоскопии, но инвазивность процедуры и ограничения в случае детской астмы и тяжелой формы БА не позволяют использовать данный метод в практической медицине. В этой связи особый интерес представляет использование выдыхаемого воздуха и дыхательного конденсата в качестве исследуемого материала, эти методики являются абсолютно неинвазивными, могут применяться многократно, в том числе и у тяжелых больных [11, 12, 18].

В последние десятилетия все более широкое распространение получают методы неинвазивной диагностики состояния биологических объектов, основанные на спектральном анализе газообмена биосистем с окружающей средой [22, 23]. При этом анализируемым объектом выступает, например, выдыхаемый человеком воздух или воздух, обогащенный газовыми компонентами, образованными в процессе жизнедеятельности растений и животных.

В выдыхаемом человеком воздухе на сегодняшний день идентифицировано более 100 химических соединений, в том числе оксид азота, окись углерода, двуокись углерода, перекись водорода, закись азота, аммиак, ацетон, метан, этан и др. Методами лазерной спектроскопии можно определять молекулы в диапазоне концентраций от 0,1 мкг/м³ до 10 мг/м³.

Одним из важных биомаркеров астмы является оксид азота NO. Уровень NO в выдыхаемом воздухе используется для оценки эффективности лечения БА, так как показана его взаимосвязь с наличием воспаления при БА [20, 22, 30].

Еще один неинвазивный маркер воспаления — окись углерода CO в выдыхаемом воздухе. Показано, что уровень CO повышен у пациентов с астмой, вероятно, причиной этому служит повышение активности гемоксигеназы, являющейся ферментом оксидативного стресса [10, 15, 23—27]. Уровень CO в выдыхаемом воздухе, так же как и NO, значительно повышен у больных бронхиальной астмой в период обострения и снижается после терапии системными стероидами [27, 31]. Также у пациентов с тяжелой БА было установлено достоверно значимое увеличение CO в выдыхаемом воздухе по сравнению с легкими больными, включая пациентов, получающих системные стероиды [18, 27—29]. C.G. Uasuf и соавт. показано, что у детей с персистирующими симптомами астмы, несмотря на терапию стероидами, уровень NO в выдыхаемом воздухе снижался, тогда как уровень CO оставался значительно выше по сравнению с пациентами с интермиттирующей БА [29]. Эти данные свидетельствуют о целесообразности комплексной оценки маркеров выдыхаемого воздуха у больных тяжелой БА.

Цель данной работы — анализ состояния пациентов с бронхиальной астмой, с различным течением и стадией болезни при помощи лазерной оптико-акустической спектроскопии.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 40 пациентов с тяжелой БА (стаж заболевания не менее 1 года) в возрасте от 18 до 70 лет, не достигшие контроля по критериям GINA (2006) на фоне получаемой базисной терапии. На момент включения в исследование пациентам была назначена адекватная степени тяжести терапия согласно рекомендациям GINA (2006).

Все обследованные в ходе исследования посещали клинику дважды. Продолжительность исследования составила 12 нед, в течение которого лечение больных тяжелой БА осуществлялось комбинированным препаратом «Серетид» (GSK, Великобритания) — комбинация флутиказона пропионата (ФП) и сальметерола в дозе 1 000 мкг/сут по ФП. Исходно и через 12 нед лечения всем пациентам проводилось спирометрическое исследование (на аппарате MasterScope фирмы Jaeger, условия теста соответствовали критериям ATS Standardization of Spirometry, 1995). В течение всего лечебного периода больные заполняли дневник самоконтроля, где фиксировали количество дневных, ночных симптомов астмы, потребность в ингаляциях короткодействующих β₂-агонистов (препарат скорой помощи), ежедневные значения пиковой скорости выдоха (ПСВ), измеряемой утром и вечером при помощи пикфлоуметра. Эффективность проводимой терапии оценивалась с использованием критериев полного и частичного контроля БА по GINA (2006).

Для сравнительного анализа использовались биопробы выдыхаемого воздуха контрольной группы, которую составили 25 юношей в возрасте 17—19 лет, относительно здоровые (отсутствие признаков каких-либо заболеваний на протяжении 2 нед, предшествовавших взятию проб), без вредных привычек (в частности, некурящие).

Для подтверждения состояния лиц, составлявших контрольную группу, дополнительно было проведено анкетирование при помощи стандартизованного опросника SF-36. Результаты обработки (табл. 1) показали, что контрольная группа достаточно однородна по своим характеристикам и приближена к идеальной здоровой группе (высокие значения качества жизни по всем шкалам опросника SF-36). Обследованные здоровые люди обнаружили высокую физическую активность, которая приближалась к максимально возмож-

ной оценке. Достаточно высоким был показатель RP, свидетельствующий о незначительной роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности. Отмечался высокий уровень социальной активности, т.е. достаточная эмоциональная и физическая способность к общению с другими людьми.

Таблица 1

Показатели состояния здоровья контрольной группы по шкалам опросника SF-36

Показатель	Балл
Физическое функционирование	94
Роль (физическое) функционирование	86
Боль	81
Общее здоровье	73
Жизнеспособность	75
Социальное функционирование	75
Эмоциональное функционирование	80
Психологическое здоровье	72

Исследование уровня оксида азота и окиси углерода в выдыхаемом воздухе с использованием хемилюминесцентного газоанализатора азота NO, NO₂ и СО проводилось до и после курса терапии. Измерения выполнялись утром натощак, лекарственные препараты пациенты получали накануне вечером. Исследуемый пациент находился в покое в положении сидя. Проба выдыхаемого воздуха собиралась в стеклянную емкость объемом 2,5—3,0 л, снабженную патрубком с запирающим вентилем, из которого исследуемая газовая смесь медленно откачивается в газоанализатор. Измерение происходит циклически. После продувки воздухом на протяжении 90 с, цикла калибровки, длящегося 10 с, происходит продувка измеряемым газом и собственно измерение концентрации анализируемых газов в пробе (NO₂ — в течение 20 с, NO — 40 с). Показание измеренной концентрации выводится на индикатор [17].

Спектры поглощения были получены с применением внерезонаторного лазерного оптико-акустического газоанализатора ЛГА-2 на базе перестраиваемого по частоте волноводного СО₂-лазера, предназначенного для детектирования газовых примесей, имеющих полосы поглощения в спектральном диапазоне длин волн 920—1 080 см⁻¹ (10 мкм) [1]. Принцип его действия основан на оптико-акустическом эффекте, возникающем в результате поглощения газами лазерного излучения [3]. При анализе состава газовой

смеси использование СО₂-лазера в качестве источника излучения позволяет реализовать до 100 линий генерации в указанном диапазоне [5, 7].

Исследование газовыделений больных БА проводилось до и после курса терапии. Изучаемым материалом являлся выдыхаемый воздух. Исследование включало взятие пробы выдыхаемого воздуха. Забор пробы выдыхаемого воздуха осуществлялся в стерильную пробирку. В дальнейшем из пробирок с полученным материалом осуществлялся отбор воздуха при помощи иглы, соединенной с пробоотборником внутривибраторного лазерного оптико-акустического газоанализатора, составляющего приборную часть исследования. Поступившая в приемник прибора газовая проба анализировалась многократно (10 сканов спектра поглощения каждой пробы).

Качественный анализ массивов первичных данных, измеренных с использованием лазерного оптико-акустического газоанализатора ЛГА, показал необходимость предварительной обработки полученных спектров поглощения, так как сравнение последовательности сканов спектра поглощения, полученных на одной и той же пробе газовой смеси, показало, что на отдельных частотах поглощения спектра наблюдались значительные выбросы в измененных значениях коэффициента поглощения. Для их исключения в выборке данных применялся критерий Граббса. Выбор его обусловлен тем, что ему отдано предпочтение при реализации международного стандарта ИСО 5725 [2].

Состояние пациентов задавалось векторами, координатами которых являлись величины интенсивности поглощения газовыделений биосистем на частотах генерации СО₂-лазера в диапазоне 927—956 см⁻¹.

Для качественного анализа спектров поглощения, рассматриваемых как массивы многомерных данных, использовался метод визуализации, реализованный в программном обеспечении (ПО) NovoSpark Visualizer [6, 32]. Основой метода является взаимно-однозначное линейное преобразование значений N -мерного наблюдения $\mathbf{A} = (a_1, a_2, \dots, a_N)$ в двумерную функцию-образ $f_{\mathbf{A}}(t) : \mathbf{A} \leftrightarrow f_{\mathbf{A}}(t)$. В качестве параметра t в данном случае целесообразно выбрать спектральную частоту. При этом группе, состоящей из N наблюдений (например, пациентов), будет соответствовать N_1 двумерных образов (кривых). В силу линейности преобразования одинаковым по значениям наблюдениям \mathbf{A}

и **В** будут соответствовать одинаковые двумерные функции-образы $f_A(t)$ и $f_B(t)$; для сильно различающихся по значениям наблюдений их функции-образы будут заметно (визуально) отличаться. Таким образом, задача качественного сравнения многомерных наблюдений может быть сведена к визуальному сравнению функций-образов этих наблюдений.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при использовании пакета программ Statistica 8.0 for Windows. Для оценки различия средних значений показателей в сравниваемых группах применяли непараметрический *U*-критерий Манна—Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные в виде *M* — среднего значения показателя и 95%-го доверительного интервала. Различия средних значений показателей в сравниваемых группах считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследовано 40 пациентов (9 (22,5%) мужчин и 31 (77,5%) женщин) с диагнозом «тяжелая бронхиальная астма», средний возраст пациентов 49,3 (45,2—53,4) года. Средний стаж болезни составлял 13,2 (10,3—16,1) года, возраст манифестации симптомов 30,7 (25,2—36,2) года. В качестве триггеров, провоцирующих симптомы астмы, большинство пациентов отметили физическую нагрузку, контакт с холодным воздухом и резкими запахами. Большинство больных (36 человек, 90%) имели два и более провоцирующих фактора. При изучении семейного анамнеза у 60% пациентов выявлена отягощенная наследственность по астме и атопии, в том числе у 55,2% — по линии матери.

По данным медицинской документации, кожное аллергологическое тестирование было проведено у 32 (80%) пациентов с тяжелой БА, из них положительные результаты кожных аллергопроб были зарегистрированы у 27 (84,4%) больных. На первом месте по распространенности находилась бытовая сенсibilизация (22 случая, 81,5%), у 2 (7,4%) больных наблюдалась грибковая сенсibilизация. Поливалентная сенсibilизация отмечалась у 19 (70,0%) тяжелых пациентов с положительными результатами кожного аллерготестирования.

Всем пациентам, включенным в исследование, назначена комбинация длительнодействующего ингаляционного β_2 -агониста и ингибитора кортикостероидов (ИКС) (сальметерол и ФП) в дозе 1 000 мкг/сут по ФП. На фоне проводимой противовоспалительной терапии зарегистрировано снижение количества дневных и ночных симптомов, а также уменьшение частоты использования β_2 -агонистов короткого действия [19, 21]. Наблюдалось увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) на фоне лечения. Динамика клинико-функциональных параметров пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика клинико-функциональных показателей больных бронхиальной астмой

Показатель	Визит 1	Визит 2
Дневные симптомы, балл	2,4 (2,0—2,8)	0,7 (0,4—1,0)*
Ночные симптомы, балл	0,5 (0,4—0,7)	0,4 (0,1—0,7)*
ОФВ ₁ , % от должного	65,0 (62,1—67,9)	80,0 (72,3—87,8)*
ПСВ, % от должного	71,2 (66,5—75,8)	83,3 (75,0—91,6)*
ФЖЕЛ, %	86,4 (82,3—90,4)	102,5 (95,7—109,4)*
МОС ₂₅ , %	42,3 (37,5—47,2)	56,6 (46,4—66,8)*
МОС ₅₀ , %	31,9 (28,1—35,7)	40,7 (33,8—47,5)*
МОС ₇₅ , %	31,5 (26,4—36,6)	31,6 (26,6—36,5)

Примечание. ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

* $p < 0,05$ по сравнению с первым визитом.

На рис. 1 представлены визуальные образы, показывающие интегральные различия в спектрах поглощения выдыхаемого воздуха пациентов исследуемой группы после первого (рис. 1,а) и второго (рис. 1,б) визитов в сравнении с аналогичными спектрами контрольной группы (рис. 1,в).

В соответствии с алгоритмом работы ПО NovoSpark Visualizer [16] представленные результаты показывают, что совокупность спектров поглощения выдыхаемого воздуха пациентов исследуемой группы во время второго визита существенно ближе к таковым для контрольной группы, чем во время первого визита. Это свидетельствует о том, что проведенные лечебные мероприятия объективно способствуют нормализации функционального состояния бронхолегочной системы.

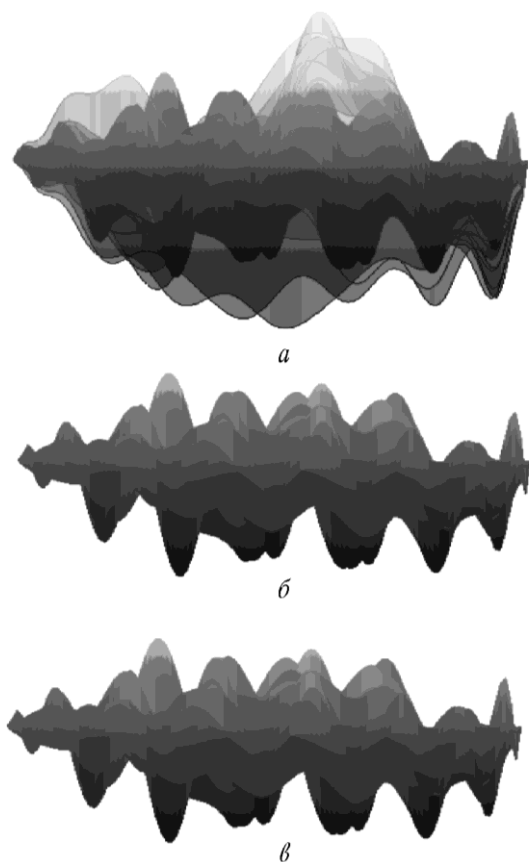


Рис. 1. Визуальные образы спектров поглощения выдыхаемого воздуха у пациентов с БА после первого (а), второго (б) визитов и контрольной группы (в)

Представленные в табл. 3 данные демонстрируют значимые количественные различия спектров поглощения выдыхаемого воздуха в целом больных бронхиальной астмой в процессе терапии.

Таблица 3

Среднее значение коэффициента поглощения выдыхаемого воздуха в диапазоне частот 927–956 см⁻¹, усл. ед.

Контроль	Визит 1	Визит 2
0,0073	0,0083	0,0020
(0,0064—0,0082)	(0,0070—0,0095)	(0,0018—0,0023)

Уровни оксида азота и окиси углерода в выдыхаемом воздухе обследованных пациентов составили на визите 1 (исходные значения): NO — 35,78 (27,22—44,74) мкг/м³; NO₂ — 3,54 (2,35—4,73) мкг/м³; CO — 4,53 (3,29—5,78) мг/м³, данные значения статистически значимо не отличались от показателей у представителей группы контроля. На фоне проводимой терапии (визит 2) наблюдалась тенденция к повышению уровня NO₂ в выдыхаемом воздухе до 5,97 (3,15—

7,78) мкг/м³, динамики изменений уровней NO и CO на фоне терапии не обнаружено (уровни оксида азота и окиси углерода на визите 2 составили: NO — 37,43 (23,26—45,73) мкг/м³; CO — 4,3 (3,01—5,21) мг/м³).

По окончании лечебного периода у пациентов повторно был оценен уровень контроля над заболеванием по критериям GINA (2006). В рамках данного исследования пациенты с частично контролируемым течением БА расцениваются как контролируемые. В качестве дополнительного средства оценки контроля использовался АСТ-тест, при анализе контроля БА по результатам его заполнения выявлено, что больные тяжелой БА расценили свое исходное состояние как отсутствие контроля над заболеванием 13,9 (12,7—15,0). На фоне проводимой терапии уровень контроля по данным АСТ-теста увеличился до 18,5 (16,6—20,3) ($p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями), однако среднее значение показателя АСТ-теста не достигло уровня хорошо контролируемой астмы (более 20 баллов по результатам АСТ-теста). Таким образом, по всем оцениваемым параметрам наблюдается положительная динамика критериев контролируемой астмы к визиту 2 (12 нед терапии) достигли 15 (37,5%) человек из 40, включенных в исследование.

Заключение

Несмотря на то что уровень CO на фоне терапии практически не изменился, в экспериментах наблюдалась заметная динамика изменений спектров поглощения выдыхаемого воздуха в области 10 мкм у больных БА, коррелирующая с положительной динамикой клинико-функциональных показателей пациентов. Отмечается улучшение параметров функции внешнего дыхания (увеличение ОФВ₁, ПСВ, ФЖЕЛ) и увеличение значения АСТ-теста, что свидетельствует об улучшении контроля над заболеванием.

Наблюдалась небольшая тенденция к увеличению уровней NO и NO₂ в выдыхаемом воздухе у больных тяжелой БА, что может свидетельствовать о модификации путей метаболизма NO на фоне противовоспалительной терапии. Имеются данные, что уровень NO ассоциирован с тяжестью заболевания, при этом у пациентов с тяжелой астмой уровень NO минимальный в сравнении с легкой и среднетяжелой астмой, что связано с преимущественным метаболизмом NO в сторону пероксинитрита [4]. На фоне базисной терапии отмечается уменьшение воспаления в дыхательных пу-

тах и снижение активности ферментов, участвующих в нитрозилирующем стрессе [4]. Возможно, это явилось причиной незначительного повышения NO и NO₂ у наблюдаемых больных, которые в целом продемонстрировали положительную динамику по клинико-функциональным параметрам заболевания на фоне лечения. Однако небольшой срок наблюдения (12 нед) не позволяет говорить о полном контроле воспаления в дыхательных путях, что проявляется в незначительной динамике показателей газов выдыхаемого воздуха.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» г/к № П1208, Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» г/к № 02.740.11.0083.

Литература

1. Антипов А.Б., Капитанов В.А., Пономарев Ю.Н., Сапожникова В.А. Оптико-акустический метод в лазерной спектроскопии молекулярных газов. Новосибирск: Наука, 1984. 128 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ИД «Атмосфера», 2007. 104 с.
3. ГОСТ Р ИСО 5725-2—2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Ч. 2. М.: Изд-во стандартов, 2002. 51 с.
4. Козина О.В. Механизмы участия нитрозилирующего стресса в формировании клинического полиморфизма бронхиальной астмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2010. 48 с.
5. Козинцев В.И., Белов М.Л., Городничев В.А., Федотов Ю.В. Лазерный оптико-акустический анализ многокомпонентных газовых смесей. М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2003. 352 с.
6. Лукьянец А.А., Ротарь В.Г., Татарников В.А., Эйдензон Д.В. Функциональные возможности программного комплекса Novospark Visualizer для визуализации данных file: // Информационные и математические технологии в науке и управлении: тр. XIV Байкальской всероссийской конференции. Иркутск, 5—15 июля 2009. Иркутск: Ин-т систем энергетики им. Мелентьева СО РАН, 2009. С. 209—217.
7. Применение методов лазерной спектроскопии и нелинейного анализа для исследования медико-биологических объектов: монография / под ред. Ю.В. Кистенева. Томск: Изд-во ТПУ, 2007. 286 с.
8. Степанов Е.В., Мияев В.А., Селиванов Ю.Г. Лазерная ортомолекулярная медицинская диагностика // Успехи физ. наук. 2000. Т. 170, № 4. С. 458—462.
9. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тярленкова С.В. Распространенность и клинико-аллергическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири // Пульмонология. 1999. Т. 9, № 1. С. 42—49.
10. Andersson J.A., Uddman R., Cardell L.O. Carbon monoxide is endogenously produced in the human nose and paranasal sinuses // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 105. P. 269—273.
11. ATS Workshop proceedings: exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate // Proc. Am. Thorac. Soc. 2006. V. 3. P. 131—145.
12. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. et al. Pulmonary biomarkers in COPD // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 174. P. 6—14.
13. Biernacki W., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled carbon monoxide measurements can be used in general practice to predict the response to oral steroid treatment in patients with asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. P. A631.
14. Holgate S.T., Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults // Lancet. 2006. V. 368. P. 780—793.
15. Horvath I., Donnelly L.E., Kiss A. et al. Elevated levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress // Thorax. 1998. V. 53. P. 668—672.
16. <http://www.novospark.com> Интернет-страница корпорации NovoSpark.
17. Jatakanon A., Lim S., Kharitonov S.A. et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma // Thorax. 1998. V. 53. P. 91.
18. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. P. 1693—1722.
19. Kharitonov S.A., Lim S., Hanazawa T. et al. Exhaled carbon monoxide derives predominantly from alveoli in healthy nonsmokers, smokers and mild stable asthmatics, but also from asthmatic airways after allergen challenge // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. A584.
20. Kharitonov S.A. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in respiratory diseases other than asthma // Eur. Respir. J. 1999. V. 9. P. 223—226.
21. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled Biomarkers // Chest. 2006. V. 130. P. 1541—1546.
22. Kharitonov S.A., Paredi P., Barnes P.J. Methodological aspects of exhaled carbon monoxide measurements as a possible non-invasive marker of oxidative stress: influence of exhalation flow, breathholding and ambient air // Eur. Respir. J. 1998. V. 12. P. 128.
23. Kosterev A.A., Tittel F.K. Chemical sensors based on quantum cascade lasers // IEEE J. Quantum Electronics. 2002. V. 38. № 6. P. 582—591.
24. Koutsokera A., Loukides S., Gourgoulianis K.I., Kostikas K. Biomarkers in the exhaled breath condensate of healthy adults: mapping the path towards reference values // Current Medicinal Chemistry. 2008. V. 15. P. 620—630.
25. Lechner M., Rieder J. Mass Spectrometric Profiling of Low-Molecular-Weight Volatile Compounds-Diagnostic Potential and Latest Applications // Current Medicinal Chemistry. 2007. V. 14. P. 987—995.
26. Lim S., Groneberg D., Fischer A. et al. Expression of heme oxygenase isoenzymes 1 and 2 in normal and asthmatic airways: effect of inhaled corticosteroids // Am. J. Respir. Crit.

- Care Med. 2000. V. 162. P. 1912—1918.
27. *Montuschi P., Ciabattoni G., Corradi M. et al.* Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensates of asthmatic patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. V. 160. P. 216—220.
28. *Stirling R.G., Lim S., Kharitonov S.A. et al.* Exhaled breath carbon monoxide is minimally elevated in severe but not mild atopic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. V. 161. P. A922.
29. *Uasuf C.G., Jatakanon A., James A. et al.* Exhaled carbon monoxide in childhood asthma // *J. Pediatr.* 1999. V. 135. P. 569—574.
30. *Vreman H.J., Mahoney B., Stevenson D.K.* Carbon monoxide and carboxyhemoglobin // *Adv. Pediatrics.* 1995. V. 42. P. 303—334.
31. *Weinberger B., Heck D.E., Laskin D.L., Laskin J.D.* Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action // *Pharmacol Ther.* 1999. Dec. V. 84 (3). P. 401—11.
32. *Yamara M., Sekizawa K., Ishizuka M. et al.* Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma // *Eur. Respir. J.* 1999. V. 13. P. 757—760.

Поступила в редакцию 13.09.2010 г.

Утверждена к печати 28.09.2010 г.

Сведения об авторах

Краснобаева Л.А. — канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры физики СибГМУ (г. Томск).

Селиванова П.А. — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Старовойтова Е.А. — канд. мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики СибГМУ (г. Томск).

Куликов Е.С. — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Кириллова Н.А. — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Кистенев Ю.В. — д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой физики СибГМУ (г. Томск).

Мочула А.В. — студент 5-го курса МБФ СибГМУ (г. Томск).

Мочула О.В. — студент 5-го курса МБФ СибГМУ (г. Томск).

Огородова Л.М. — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Фокин В.А. — д-р техн. наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ (г. Томск).

Бажин С.И. — студент 4-го курса МБФ СибГМУ (г. Томск).

Эйдензон Д.В. — президент корпорации NovoSpark (Канада).

Для корреспонденции

Краснобаева Лариса Александровна, тел. 8-906-947-3383; e-mail: kla1983@mail.ru