

Значимость измерения окиси азота выдыхаемого воздуха при болезнях органов дыхания

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

T.N.Bilichenko, M.F.Baldueva

Role of measurement of nitric oxide in exhaled air in respiratory pathology

История молекулы окиси азота (NO) начинается с открытия в 1987 г. того факта, что он является главным медиатором в биологических системах многих видов, включая человека [1]. В 1993 г. журнал *Science* объявил NO "молекулой года". В настоящее время имеются тысячи публикаций об исследованиях NO в различных областях биологии и медицины.

Синтез NO осуществляется многими клетками из аминокислоты L-аргинина под действием NO-синтетазы (NOS) в виде конституциональной формы (кNOS), обеспечивающей многие жизненные функции, и индуцированной формы (иNOS), количество которой увеличивается при заболеваниях [2]. NOS конвертирует аминокислоту L-аргинин в L-цитруллин. В зависимости от типа NOS в реакции участвует кислород, редуцированная форма никотинамидаденин динуклеотид фосфат (НАДФ) и различные кофакторы, такие как кальций. Название местного типа NOS может меняться. Тип I NOS преобладает в нервной ткани (нейронная) (нNOS). Тип II NOS может быть конституционно выраженным, но чаще является индуцированной формой (иNOS), присутствие его обычно ассоциируется с заболеванием. Этот тип NOS независим от концентрации кальция в клетке, и активация ее может происходить под действием воспалительных цитокинов. Тип III NOS называется эндотелиальной (эNOS) и является конституционно выраженной. Типы I и III NOS активируются при небольшом повышении внутриклеточной концентрации кальция.

Имеются доказательства, что продукция нNOS связана с генетикой БА. Ген, который кодирует этот фермент у людей, локализуется на длинном плече 12-й хромосомы в районе 12q13-q24.2. Этот район хромосомы имеет связь с развитием БА [3]. В исследовании, проведенном в Англии у взрослых больных БА, значимая ассоциация была обнаружена для полиморфизма в интроне 2 нNOS, но не для маркеров генов NOS типа II и III [4]. Эти данные позволяют предполагать, что вариабельность концентраций NO в выдыхаемом воздухе (exNO) отчасти может объясняться генетической предрасположенностью.

Действие NO и его функции

Как газ, NO существует кратковременно и является свободно проникающей молекулой. Она конвертируется в стабильные метаболиты, одни из которых (S-нитрозотиоловые компоненты) являются посредниками биологических действий NO, а другие (пероксинитрит) в достаточно высоких концентрациях обладают токсическим эффектом. Проникая в клетки, NO активирует растворимую гуанилатциклазу, которая катализирует перевод внутриклеточного гуанилтрифосфата в циклический гуанилмонофосфат. Биологическим эффектом этого процесса является расслабление гладкой мускулатуры. Инактивация NO происходит за счет присоединения к гемоглобину, что ограничивает его биологический эффект [5]. Активация эNOS происходит при увеличении потока крови. Образующийся NO проникает в гладкую мускулатуру сосудов, вызывая их расширение и обеспечивая увеличенный поток. Дефицит NO при легочной гипертензии, вероятно, связан с эндотелиальной дисфункцией [6]. Снимая спазм сосудов, ингалированный NO быстро снижает легочное артериальное давление, уменьшает шунт и улучшает насыщение крови кислородом.

NO является важным центральным и периферическим медиатором неадренэргической, холинергической ингибиторной нервной системы. Она инервирует воздушные пути широкого и среднего калибра и способствует расширению бронхов у человека [7, 8]. По сравнению с эффектом β_2 -агонистов действие ее слабее.

Исследования последних лет повысили интерес к NO как к неинвазивному маркеру воспаления. Имунные клетки, такие как макрофаги и лимфоциты, при воспалении продуцируют NO или цитокины — IL-1, тумор некротический фактор α (TNF- α) и γ -интерферон (γ -И), вызывающие активацию иNOS в других клетках (например, в респираторном эпителии) [2]. При этом иNOS обладает способностью продуцировать большее количество NO, чем кNOS. Действие NOS не ограничивается образованием

только NO. Фермент может формировать также нитраты, нитриты и пероксинитриты. В зависимости от концентраций реагентов и окислительного или восстановительного действия окружающей среды эффекты NO и супероксидных форм пероксинитрита могут быть защитными или токсичными для клеток [9]. Нитраты и NO₂ являются дополнительными окислительными продуктами, которые могут быть необходимы в качестве резерва для биологического действия NO в легком. В результате взаимодействия NO с белками или низкомолекулярными тиолами в присутствии акцепторов электронов могут формироваться S-нитрозотиолы [10]. Все эти окислы азота способны оказывать существенное влияние на концентрацию выдыхаемого NO.

Оксид азота в выдыхаемом воздухе

Присутствие NO в выдыхаемом воздухе (exNO) у животных и людей была впервые обнаружена в 1991 г. [11]. Минутная концентрация exNO может быть точно измерена современным хемилюминисцентным анализатором. Повышенные уровни exNO были описаны при бронхиальной астме (БА) [12]. Уровни его снижаются после противовоспалительного лечения ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). Как неинвазивный маркер воспаления в воздушных путях, exNO может изменять двигательную активность бронхов, функциональные цилиарные и бактериостатические эффекты. За счет аутоингаляции NO может контролировать вентиляционно-перфузионные взаимоотношения в легких. Концентрации exNO варьируют в широких пределах, что остается до конца неясным [13]. В полости носа и придаточных пазухах регистрируются более высокие концентрации NO (NO_{nas}) по сравнению с нижними отделами дыхательных путей (NO_{br}) [14]. К возрасту 10–12 лет уровень NO_{nas} постепенно увеличивается и остается одним и тем же у взрослых здоровых пациентов. Концентрации NO_{nas} не зависят от физических характеристик выдыхаемого воздуха, таких как температура и влажность [15]. Пол и употребление пищи, содержащей нитраты, не влияли на уровень NO_{nas}, но поступление в организм больших количеств L-аргинина приводило к его увеличению [16].

Нормальный выдох через нос позволяет определить NO_{nas}. При выдохе через рот с носовым зажимом отмечается начальный пик NO с последующим плато. Начальный пик обусловлен выделением NO из придаточных пазух носа в ротоглотку, и его необходимо исключать из exNO. Выдыхаемые потоки и их профиль могут существенно варьировать. Следовательно, колебания в опубликованных значениях exNO могут быть связаны с исследуемой скоростью потока выдыхаемого воздуха [17]. Европейским респираторным обществом (ERS) и Американским торакальным обществом (ATS) были разработаны рекомендации по стандартизации методики измере-

ния NO [18, 19]. Метод измерения NO обладает характеристиками, которые делают его идеально соответствующим для обследования детей. Это быстрота, неинвазивность, повторяемость и безопасность. Для детей в возрасте от 5 до 16 лет применимы стандартные методики измерения, например одного вдоха в оперативном режиме, или одного вдоха в автономном режиме с контролируемым потоком [20]. У детей 2–5 лет применимы методики контролируемого потока в течение спонтанного дыхания в оперативном режиме и неконтролируемого потока (одного вдоха или одного дыхательного цикла) в оперативном режиме или единичного вдоха форсированного выдоха в оперативном или автономном режиме. Исследование у детей в возрасте младше 2 лет может быть проведено по методике одного вдоха с форсированным выдохом в оперативном режиме.

Оксид азота выдыхаемого воздуха при болезнях органов дыхания

Концентрация exNO является важным неинвазивным маркером для характеристики воспаления воздушных путей. Эпителиальные клетки и неадренэргическая нехолинэргическая nNOc могут играть важную роль в определении как астматического фенотипа, так и концентрации exNO [20]. Эпителиальные клетки воздушных путей способны индуцировать все изоформы NOc и, следовательно, вносить NO в нижние отделы респираторного тракта. Воспаление в воздушных путях играет центральную роль в патогенезе БА. Прямой забор проб выдыхаемого воздуха через фибробронхоскоп у больных БА показал, что источником повышенных уровней NO являются нижние отделы дыхательных путей [21]. Увеличение exNO у этих больных может отражать индукцию iNOc в эпителиальных клетках воздушных путей и ее секрецию альвеолярными макрофагами, эозинофилами и другими клетками, вовлеченными в воспаление. В исследовании, проведенном в Университете в Торонто по стандартной методике, было показано, что у пациентов без БА средние значения exNO достигали 24 ppb, а при БА без лечения уровни exNO увеличивались до 350 ppb [10]. Лечение иГКС в течение нескольких дней приводило к снижению концентрации exNO, и в течение недели уровни достигали нормальных значений. При прекращении лечения концентрации exNO быстро увеличивались [22]. Лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов, также как иГКС, снижало концентрации exNO [23]. Бронхорасширяющие препараты короткого или пролонгированного действия, не обладающие противовоспалительной активностью, не изменяли концентрацию exNO [24]. Таким образом, применение надежного неинвазивного маркера воспаления при БА для практических целей и своевременной диагностики имеет огромную значимость. Особенно это важно у маленьких детей, у которых имеются эпизодические хрипы в груди и кашель,

причинами которых могут быть вирусные инфекции или ранее начало БА. У маленьких пациентов такие диагностические исследования, как индуцированная мокрота и спирометрия, осуществить бывает сложно. У здоровых пациентов при вирусных респираторных инфекциях уровень $e\text{hNO}$ повышался и снижался после выздоровления [20].

У взрослых пациентов повышение значений $e\text{hNO}$ было установлено при наличии бронхоэктазов и коррелировало с тяжестью заболевания [25]. У больных муковисцидозом (МВ) было обнаружено снижение выработки $i\text{NO}$ и уровня $e\text{hNO}$ [26]. При первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) концентрации $e\text{hNO}$ были близкими к его уровням у здоровых пациентов [27].

Генерация NO в верхних дыхательных путях осуществляется в основном в придаточных пазухах носа и достигает высоких концентраций (до 1 000 ppb), что позволяет останавливать размножение микроорганизмов и поддерживать биение ресничек назального эпителия. Физиологические уровни NO непрерывно поддерживаются $k\text{NO}$. При стимуляции NO в ходе воспаления наблюдается повышение содержания NO в шоковом органе. В ответ на действие провоспалительных цитокинов NO может выступать в качестве модулятора и эффектора отдельных звеньев воспалительного процесса [20].

Увеличение NO_{nas} было обнаружено у пациентов с сезонным аллергическим ринитом (АР) в период цветения [28]. Эти изменения могли быть вызваны выработкой $i\text{NO}$ в назальном эпителии в связи с эозинофильным воспалением [29]. Исследование $i\text{NO}$ иммуногистохимическим методом в послойных срезах тканей у больных АР и ринитом неаллергической этиологии показало, что $i\text{NO}$ присутствовала главным образом в эпителии слизистой, эндотелии сосудов и подслизистых железах [30]. Значимые различия в содержании этого фермента между двумя формами ринита отмечались только в железистой ткани, в которой при АР уровень $i\text{NO}$ был выше.

У детей 6–12 лет с сезонным АР уровень NO_{nas} составлял 642 ± 43 ppb [28]. Применение антигистаминного препарата цетиризина у этих пациентов в период цветения луговых трав снижало уровень NO_{nas} по сравнению с пациентами, не получавшими лечение. При этом уровень эозинофильного катионного белка (ЭКБ) в назальном смыве не различался в двух группах. Динамика симптомов у больных АР, получавших цетиризин в период цветения, и пациентов без лечения была аналогичной. Снижение концентрации NO_{nas} у больных АР отмечалось при лечении местными сосудосуживающими препаратами [16], а также топическими ГКС (тГКС) [31].

S.A.Kharitonov et al. [32] исследовали NO_{nas} и $e\text{hNO}$ у взрослых пациентов с сезонным АР, часть из которых имели приступы БА во время цветения растений, и здоровых людей. У пациентов с АР и БА, не получавших лечение тГКС или иГКС, концентрация

NO_{nas} была значимо выше, а у больных с АР без БА не отличалась от группы контроля. У здоровых пациентов NO_{nas} составляло 996 ± 39 ppb, а у больных АР без лечения — 1527 ± 87 ppb. При лечении тГКС у больных АР уровень NO_{nas} снижался до 681 ± 34 ppb. У пациентов с АР без лечения и здоровых концентрации $e\text{hNO}$ составляли $10,0 \pm 2,0$ ppb и $7,0 \pm 0,6$ ppb соответственно [32]. У пациентов с АР и БА, получавших тГКС вместе с иГКС, уровень NO_{nas} был ниже, чем у больных без лечения. По сравнению с группой без лечения у пациентов, получающих лечение тГКС, уровень $e\text{hNO}$ не отличался, а при лечении иГКС или тГКС вместе с иГКС был значительно ниже. Зависимость между группами по уровню объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) была аналогичной. Сравнивая показатели здоровых и больных, которые получали лечение иГКС и /или тГКС, авторы предположили, что увеличение $e\text{hNO}$ у пациентов с сезонным АР, вероятно, было связано с его местной продукцией вследствие длительного воздействия аллергенов, которое подавлялось местным введением ГКС.

Колонизация бактерий в полости носа может являться дополнительным источником NO_{nas} , поскольку некоторые штаммы, например *Pseudomonas aeruginosa*, могут его продуцировать [33].

Повышение NO_{nas} не всегда могло быть обнаружено при АР [34]. Снижение NO_{nas} отмечалось при ПЦД, МВ, а также при остром и хроническом синусите [27, 35–37].

Исследование концентраций $e\text{hNO}$ в режиме *online* у пациентов с наличием или отсутствием атопии показало, что повышенные уровни этого маркера в большей степени отражают наличие атопии, чем БА [38]. При отсутствии атопии и БА медиана $e\text{hNO}$ соответствовала концентрации 15,7 ppb (11,5–21,7 ppb), при наличии атопии (АР или БА) — 44,7 ppb (27,3–75,2 ppb), при атопической форме БА — 59,8 ppb (30,4–85,5 ppb). При неатопической форме БА уровень $e\text{hNO}$ не отличался от здоровых пациентов и составлял 19,1 ppb (17,9–33,4 ppb). Между концентрациями $e\text{hNO}$ и тяжестью атопических проявлений имелась прямая корреляционная зависимость. Данные о более высоких концентрациях $e\text{hNO}$ у пациентов с атопической БА, по сравнению с БА без атопии, были получены и другими исследователями [39].

Взаимосвязь концентраций $e\text{hNO}$ с другими маркерами аллергического воспаления и изменениями показателей функции внешнего дыхания (ФВД) требуют дальнейшего изучения. Была установлена корреляционная связь между $e\text{hNO}$ и количеством эозинофилов периферической крови, ЭКБ мокроты, но взаимосвязи с показателями ФВД больных БА обнаружено не было [40, 41]. Экспериментальные данные показали, что измерение $e\text{hNO}$ может быть полезным маркером при определении экспозиции значимых аллергенов у сенсibilизированных пациентов [42]. В продленном исследовании у

детей, больных БА, сенсibilизированных к пыльце трав, в сезон цветения растений было установлено повышение концентрации $e\text{hNO}$, хотя значимого изменения функции воздушных путей не было обнаружено [43]. При интраназальном введении причинно значимого аллергена больным АР происходит существенное снижение NO_{nas} без изменения $e\text{hNO}$ с максимально низким уровнем через 1 час и наибольшей выраженностью симптомов ринита и возвращением к исходному уровню через 6 часов [32]. После провокации NO_{nas} снизился в течение 1 часа до 942 ± 83 ppb по сравнению с исходным уровнем (1138 ± 96 ppb, $p < 0,05$) и постепенно восстановился через 4 часа. Имелась достоверная обратная корреляция между NO_{nas} и суммарной оценкой симптомов ринита к 1-му часу после провокации ($r = -0,97$, $p < 0,005$). Это могло произойти из-за воспалительного отека слизистой оболочки носа и уменьшения потока воздуха из придаточных пазух. Увеличение кровенаполнения и сосудистой проницаемости во время острого аллергического ответа также могло способствовать выведению NO с назальной слизью. У больных БА в ранней фазе аллергической реакции не было обнаружено изменение концентрации NO , но отмечалось увеличение NO на поздней фазе. В остром провокационном исследовании не наблюдалось повышение NO в течение 6 часов после провокации, и ни один из пациентов не имел симптомов поздней фазы. Следовательно, можно предположить, что индукция $i\text{NO}$ в слизистой оболочке носа возможна при длительном воздействии аллергена. По результатам измерения NO лечение тГКС пациентов с АР и БА не оказывало противовоспалительное воздействие в нижних отделах дыхательных путей.

Большинство больных БА имеют симптомы АР, что свидетельствует о вовлечении всего респираторного тракта в процесс аллергического воспаления. Аллергическое воспаление полости носа, как правило, распространяется и на слизистую придаточных пазух. Диагностика лечения АР и оптимизация его терапии являются важной составляющей ведения больных БА. Не решены вопросы определения выраженности аллергического воспаления у больных АР, объективизации симптомов, в том числе в ходе проводимой терапии.

Данные проведенных исследований позволяют сделать заключение, что исследование неинвазивного маркера воспаления воздушных путей NO_{nas} и $e\text{hNO}$ при болезнях органов дыхания представляет новые возможности для их своевременной диагностики у взрослых и детей, а также оценки тяжести течения и контроля эффективности лечения.

Литература

1. Palmer R.M.J, Ferridge A.G., Moncada S. Release accounts for the biological activity of endothelium-derived-relaxing-factor. *Nature*. 1987; 327: 524–526.
2. Robbins R.A., Barnes P.J., Springall D.R., et al. Expression of inducible nitric oxide in human lung epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 203: 209–218.
3. Grasmann H., Yandava C.N. Storm van's Gravesande K., et al. A neuronal NO synthase (NOS1) gene polymorphism is associated with asthma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 272: 391–394.
4. Gao P.S., Kawada H., Kasamatsu T., et al. Variants of NOS1, NOS2, and NOS3 genes in asthmatics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 267: 361–363.
5. Meyer M., Schuster K.D., Schulz H., Mohr M., Piiper J. Pulmonary diffusing capacities for nitric oxide and carbon monoxide determined by rebreathing in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68: 2344–2357.
6. Abman S.H. Pathogenesis and treatment of neonatal and postnatal pulmonary hypertension. *Curr. Opin. Pediatr.* 1994; 6: 239–247.
7. Barnes P.J. Nitric oxide and airway disease. *Ann. Med.* 1995; 27: 389–393.
8. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma. *Br. Med. Bull.* 1992; 48: 149–168.
9. Gutierrez H.H., Chumley P., Rivera A., Freeman B.A. Nitric oxide regulation of superoxide-dependent lung cell injury: oxidant-protective actions of endogenously produced and exogenously administered nitric oxide. *Fre Radic. Biol. Med.* 1996; 21: 43–52.
10. Gaston B., Reilly J., Drazen J.M., et al. Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993; 90: 10957–10961.
11. Gustafsson L.E., Leone A.M., Persson M.G., Wiklund N.P., Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991; 181: 852–857.
12. Alving K., Weitzberg E., and Lundberg J.M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatic. *Eur. Resp. Jour.* 1993; 6: 1368–1370.
13. Schilling J., Holzer P., Guggenbach M., Gyurech D., Marathia K., Geroulanos S. Reduced endogenous nitric oxide in the exhaled air of smokers and hypertensives. *Eur. Resp. Jour.* 1994; 7: 467–471.
14. Schedin U., Frostell C., Persson M.G., Jakobsson J., Andersson G., Gustafsson L.E. Contribution from upper and lower airways to exhaled endogenous nitric oxide in humans. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995; 39: 327–332.
15. Giraud G.D., Nedjanik B., Kimberly B., Holden W.E. Physical characteristics and gas composition of nasal air affect nasal nitric oxide release. *Respir. Physiol.* 1998; 114: 285–296.
16. Rinder J., Lundberg J.O.N., Anggard A. et al. Effects of topical nasal decongestants, L-arginine and nitric oxide synthase inhibition, on nasal cavity nitric oxide levels and nasal cavity volume in man. *Am. J. Rhinol.* 1996; 10: 399–408.
17. Silkoff Ph.E., and Zamel N. Exhaled Nitric Oxide. *RT international.* 1997; 75–79.
18. Kharitonov S.A., Alving K., Barnes P.J. Task Force Report. Exhaled and nitric oxide measurements: recommendations. *Eur. Resp. Jour.* 1997; 10: 1683–1693.
19. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in Adults and Children 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 2104–2117.
20. Baraldi E., de Jongste J.C. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur. Resp. Jour.* 2002; 20: 223–237.

21. *Massaro A.F., Mehta S., Lilly C.M., Kobzik L., Reilly J.J., Drazen J.M.* Elevated nitric oxide concentrations in isolated lower respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1510–1514.
22. *Silkoff P. E., Caramori M., McClean P., Slutsky A.S., Zamel N.* Exhaled pulmonary nitric oxide measured at a standardized low flow rate is increased in bronchial asthma and falls rapidly after inhaled steroid. *Eur. Resp. J.* 1996; 9: 14s. Abstract.
23. *Bisgaard H., Loland L., Oj J.A.* NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1227–1231.
24. *Fuglsang G., Vikre-Jorgensen J., Agertoft L., Pedersen S.* Effect of salmeterol treatment on nitric oxide level in exhaled air and dose-response to terbutaline in children with mild asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25: 314–321.
25. *Kharitonov S.A., Wells A.U., O'Connor B.J. et al.* Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1889–1893.
26. *Kelley T.J., M.L.* Inducible nitric oxide synthase expression is reduced in cystic fibrosis murine and human airway epithelial cells. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 1200–1207.
27. *Karadag B., James A.J., Gultekin E., Wilson N.M., Bush A.* Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur. Resp. J.* 1999; 13: 1402–1405.
28. *Lanz M.J., Lin A.H., Buchmeier A.D., Nelson H.S.* Nasal nitric oxide (nNO) decreases in children with grass pollen allergy with oral cetirizine syrup. *J Allergy clin immunol.* 1998; abstracts.: s244, 1013.
29. *Hanazawa T., Antuni J.D., Kharitonov S.A., Banes P.J.* Intranasal administration of eotaxin increases nasal eosinophils and nitric oxide in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 58–64.
30. *Kang B.H., Chen S.S., Jou L.S., Weng P.K., Wang H.W.* Immunolocalization of inducible nitric oxide synthase and 3-nitrotyrosine in the nasal mucosa of patients with rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000; 257(5):242–6.
31. *Baraldi E., Azzolin N.M., Carra S., Dario C., Marchesini L., Zacchello F.* Effect of topical steroids on nasal nitric oxide production in children with perennial allergic rhinitis: a pilot study. *Respir. Med.* 1998; 92: 558–561.
32. *Kharitonov S.A., Karalasingam Rajakulasingam, B.O'Connor, S.R. Durham, P.J. Bannes.* Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoides. *J Allergy Clin Immun.* 1997; 99: 58–64).
33. *Vosswinkel R, Neidt I, Bothe H.* The production and utilization of nitric oxide by a new denitrifying strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Microbiol.* 1991; 156: 62–69.
34. *Henriksen A.H., Sue-Chu M., Lingaas Holmen T., Langhammer A., Bjermer L.* Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur. Resp. J.* 1999; 13: 301–306.
35. *Dotsch J., Demirakca S., Terbrack H. G., Huls G., Rascher W., Kuhl P.G.* Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis. *Eur. Resp. J.* 1996; 9: 2537–2540.
36. *Baraldi E., Azzolin N.M., Biban P., Zacchello F.* Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1997; 155: 1680–1583.
37. *Lindberg S., Cervin A., Runer T.* Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol.* 1997; 117: 113–117.
38. *Chng SY, Van Bever H.P., Lian D., Lee S.X., Xu X.N., Wang X.S., Goh D.Y.* Relationship between exhaled nitric oxide and atopy in Asian young adults. *Respirology;* 2005; 10(1):40–5.
39. *Henriksen A.H., Lingaas-Holmen T., Sue-Chu M., Bjermer L.* Combined use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in characterizing asthma in a large population survey. *Eur. Resp. J.* 2000; 15: 849–855.
40. *Silverstri M., Spallarossa D., Frangova Yourukova V., Batistini E., Fregonese B., Rossi G.A.* Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma. *Eur. Resp. J.* 1999; 13: 321–326.
41. *Mattes J., Storm van's Gravesande K., Reining U., et al.* NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependant childhood asthma. *Eur. Resp. J.* 1999; 13: 1391–1395.
42. *Simpson A., Custovic A., Pipis S., Adishesh A., Faragher B., Woodcock A.* Exhaled nitric oxide, sensitization, and exposure to allergens in patients with asthma who are not taking inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 45–49.
43. *Baraldi E., Carra S., Dario C., et al.* Effect of natural grass pollen exposure on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 262–266.

Поступила 26.12.05
© Биличенко Т.Н., Балдуева М.Ф., 2006
УДК [616.24-008.7:546.175]-074