

Перспективы измерений эндогенного монооксида углерода (СО) в выдыхаемом воздухе

1 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 105077, Москва, ул. 11-я Парковая ул., 32, корп. 4

2 – Институт общей физики им. А.М.Прохорова РАН; 119991, Москва, ул. Вавилова, 38

3 – ГНЦ «Институт медико-биологических проблем» РАН; 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76а

E.V.Babarskov, E.V.Stepanov, Yu.A.Shulagin, A.V.Cherniak, Z.R.Aisanov, A.G.Chuchalin

Prospects of endogenous carbon monoxide (CO) measurements in exhaled air

Summary

Unlike CO₂ at successive breath-holdings, with increasing time, CO concentration aspires to some equilibrium value (to equilibrium concentration) depending on carboxyhaemoglobin content in blood. It is shown that lung diffusion capacity, measured by rate of CO concentration increasing in alveolar volume, approximately twice exceeds total lung diffusion capacity measured by known "single breath" method, i.e. corresponds to diffusion capacity of alveolar-capillary membrane. On base of mathematical modeling of CO gas exchange process in lung of man, the formula was derived for calculation of integral measured CO concentration in exhaled air, taking into account influence on measuring results of dead (anatomic and device) volume. Influence of dead volume was considered in assumption that in it there is no gas exchange, but in exhaled air volume from it at first passes CO containing in inhaled air, and after CO from exhaled part of alveolar air. Taken into account, that at start of inspiration, dead volume filled by final portion of alveolar air entering to it as a result of previous expiration. Two models were considered: the linear model (LM) when CO gas exchange in changing alveolar volume takes place at constant transfer coefficient and the model of elastic membrane (MEM) when transfer coefficient at breathing is changed in proportion to membrane surface area and in inverse proportion to its thickness. As a result of data analysis it is shown that calculations in MEM approach describe experimental data more adequately and can be used for the solution of the reverse task, i.e. calculation of alveolar-capillary membrane diffusion capacity, lung alveolar volume and equilibrium CO concentration, using three values of measured CO concentration at various breathing regimes. Thus, proposed method, unlike "single breath", allows to determine indicated impotent physiological parameters without using of test gas mixtures.

Key words: gas exchange, carbon monoxide, lung diffusion capacity, alveolar volume, mathematical modeling.

Резюме

В отличие от CO₂, при последовательных задержках дыхания с возрастающим временем концентрация СО стремится к некоторому равновесному значению (равновесной концентрации), зависящему от содержания карбоксигемоглобина в крови. Показано, что диффузионная способность легких, рассчитанная по скорости нарастания концентрации СО в альвеолярном объеме, примерно вдвое превышает их общую диффузионную способность, определенную известным методом *single breath*, т. е. соответствует диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны. На основе математического моделирования процесса газообмена СО в легких человека получена формула для расчета интегральной измеряемой концентрации СО в выдыхаемом воздухе с учетом влияния на результаты измерений "мертвого" (анатомического и приборного) объема. Влияние "мертвого" объема учитывалось в предположении, что в нем не происходит газообмен, но в выдыхаемый объем из него сначала поступает СО, содержащийся во вдыхаемом воздухе, а за тем выдыхаемая часть альвеолярного СО. При этом учитывалось, что в начале вдоха "мертвый" объем заполнен конечной порцией альвеолярного воздуха, поступившего в него в результате предыдущего выдоха. Рассмотрены 2 модели: линейная модель (ЛМ), когда газообмен СО в изменяющемся альвеолярном объеме происходит при постоянном коэффициенте переноса, и модель эластичной оболочки (МЭО), когда коэффициент переноса при дыхании изменяется пропорционально площади поверхности мембраны и обратно пропорционально ее толщине. В результате анализа полученных результатов показано, что расчеты в приближении МЭО более адекватно описывают экспериментальные данные и могут быть использованы для решения обратной задачи, т. е. расчета диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны, альвеолярного объема легких и равновесной концентрации СО, по 3 значениям измеряемой концентрации СО при различных режимах дыхания. Таким образом, предлагаемый метод, в отличие от *single breath*, позволяет определять указанные важные физиологические параметры без использования тестовых газовых смесей.

Ключевые слова: газообмен, монооксид углерода, диффузионная способность легких, альвеолярный объем, математическое моделирование.

Во второй половине 1990-х гг. внимание многих исследователей было привлечено к поиску биомаркеров различных заболеваний в выдыхаемом воздухе. В частности, было установлено, что уровень монооксида азота (NO) повышен у больных бронхиальной астмой и коррелирует со степенью эозинофильного воспаления дыхательных путей. В это же время в качестве биомаркера бронхиальной астмы стал рассматриваться и монооксид углерода (СО) [1–3], однако публикуемые результаты были противоречивы и требовали дополнительных исследований с помощью более совершенной техники. Наиболее

подходящим прибором для исследования эндогенного СО в выдыхаемом воздухе до сих пор является высокоселективный и чувствительный лазерный спектрофотометр, разработанный в Институте общей физики РАН [4]. Действующий на принципе перестраиваемых диодных лазеров, он позволяет высокоспецифично выделять линии поглощения именно СО, не реагируя на присутствие в выдыхаемом воздухе множества других веществ, и обеспечивает чувствительность определения на уровне 10 ppb, т. е. на 1–2 порядка более высокую, чем другие известные приборы.

Проведенные с помощью этого прибора исследования [5] показали, что в отличие от двуокиси углерода (CO_2), при последовательных задержках дыхания с возрастающим временем концентрация СО стремится к некоторому равновесному значению (равновесной концентрации). На рис. 1 представлена диаграмма измеряемой концентрации СО при различных режимах дыхания и последовательных задержках глубокого форсированного дыхания.

При задержке дыхания на 15 с измеряемая концентрация отличается от равновесной не более чем на 10 %. На основании полученных экспериментальных данных по скорости нарастания концентрации со временем задержки дыхания рассчитана диффузионная способность легких при переносе эндогенного СО из крови в альвеолярный объем. Оказалось, что у здоровых добровольцев она примерно в 2 раза превышает общую диффузионную способность легких, определенную при помощи известного *single breath*-метода (метод одиночного вдоха), т. е. соответствует диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны [6]. Обнаруженная закономерность может быть положена в основу альтернативного высокочувствительного метода диагностики заболеваний, связанных с нарушением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, в частности эмфизематозного фенотипа хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Математическое моделирование процесса газообмена эндогенного СО в легких человека [7] показало диагностические возможности его измерений в выдыхаемом воздухе. Предложены алгоритмы измерения диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны, альвеолярного объема легких и равновесной концентрации СО, определяемой концентрацией карбоксигемоглобина (СОНb) в крови. Однако указанные алгоритмы основывались на измерении концентрации СО при последовательных задержках глубокого форсированного дыхания, чтобы минимизировать влияние на результаты измерений "мертвого" (приборного и анатомического) объема. В "мертвом" объеме газообмен СО практически

отсутствует, но он периодически заполняется либо вдыхаемым воздухом, либо конечной порцией альвеолярного воздуха при выдохе, что обуславливает его влияние на величину измеряемой концентрации СО в выдыхаемом объеме воздуха. Это влияние особенно существенно при спонтанном дыхании, когда дыхательный объем сопоставим с "мертвым" даже у здоровых взрослых людей, не говоря уже о людях с респиративными заболеваниями легких и детях, у которых предельный дыхательный объем сопоставим с "мертвым" объемом и при глубоком форсированном дыхании. Из расчетов выпадала надежная экспериментальная точка — концентрация СО в выдыхаемом воздухе при спонтанном дыхании.

Поэтому представляется интересным и практически важным построить математическую модель газообмена СО в легких человека, позволяющую установить функциональную зависимость измеряемой концентрации от величины "мертвого" объема при различных режимах дыхания.

Материалы и методы

Поставленная задача была решена на базе математической модели. Как и раньше, будем считать дыхание строго периодическим, тогда очевидно, что в начале фазы вдоха мертвый объем V_D заполнен конечной порцией выдыхаемого альвеолярного воздуха, предыдущего респираторного цикла с концентрацией СО, равной C_D , после вдыхания которой в легкие начинает поступать атмосферный воздух с концентрацией экзогенного СО, равной C_E . В этом случае уравнения динамического баланса массы газа в альвеолярном объеме для фазы вдоха будут иметь следующий вид:

$$\begin{cases} \frac{dM}{dt} = K \cdot (\tilde{C} - C) + C_D \cdot Q_0 & 0 \leq t \leq t_D \\ \frac{dM}{dt} = K \cdot (\tilde{C} - C) + C_E \cdot Q_0 & t_D \leq t \leq t_I, \end{cases} \quad (1)$$

где: Q_0 — объемная скорость вдоха; C — текущая альвеолярная концентрация СО; $\tilde{C}$ — равновесная концентрация СО; K — коэффициент переноса; $M = C \cdot V$ — масса СО в текущем альвеолярном объеме V ; t_I — полное время вдоха; t_D — время вдоха воздуха из "мертвого" объема.

В фазе выдоха уравнение динамического баланса массы газа в альвеолярном объеме не зависит от наличия "мертвого" объема и при постоянной объемной скорости выдоха Q имеет вид:

$$\frac{dM}{dt} = K \cdot (\tilde{C} - C) - C \cdot Q. \quad (2)$$

Результаты

В результате последовательного решения уравнений (1), (2) с учетом условия согласованности, т. е. полагая, что текущая альвеолярная концентрация СО в конце фазы выдоха равна начальной концентрации в фазе вдоха, находим ее значение как функцию

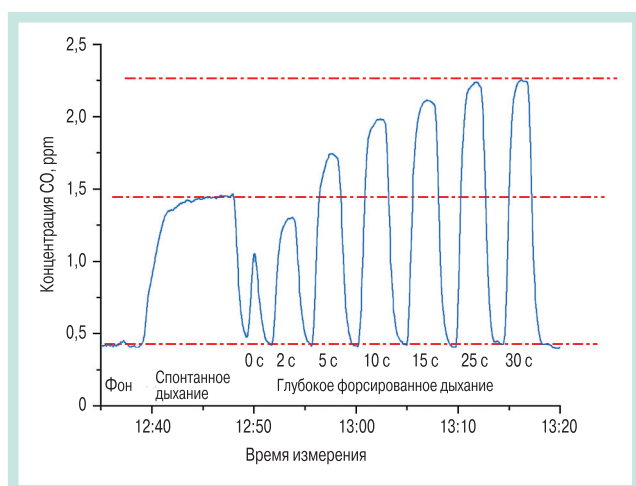


Рис.1. Диаграмма измеряемой концентрации СО в выдыхаемом воздухе при различных режимах дыхания и ее динамика при последовательных задержках глубокого форсированного дыхания

интегральной концентрации СО в "мертвом" объеме C_D в начале фазы вдоха. В приближении, что величина C_D определяется конечной порцией альвеолярного воздуха в фазе выдоха, после интегрирования текущей альвеолярной концентрации по "мертвому" объему находим ее зависимость от конечной концентрации СО в фазе вдоха, что, в свою очередь, позволяет определить соотношение между конечным значением текущей альвеолярной концентрации в фазе вдоха и основными определяющими параметрами задачи, а также рассчитать интегральную альвеолярную концентрацию СО в фазе выдоха.

При наличии "мертвого" объема V_D интегральная концентрация газа C_M в выдыхаемом объеме ΔV (измеряемая концентрация) связана с интегральной альвеолярной концентрацией C_A следующим соотношением:

$$C_M \cdot \Delta V = C_E \cdot V_D + C_A \cdot (\Delta V - V_D). \quad (3)$$

С учетом данного уравнения баланса получены формулы для расчета измеряемой концентрации СО в 2 приближениях:

- линейная модель (ЛМ), когда газообмен СО в изменяющемся альвеолярном объеме происходит при постоянном коэффициенте переноса:

$$K = K_M = \text{const};$$

- модель эластичной оболочки (МЭО), когда коэффициент переноса при дыхании изменяется пропорционально площади поверхности мембраны и обратно пропорционален ее толщине:

$$K = K_M \cdot (V / V_A)^{\frac{4}{3}}.$$

В общем виде для 2 моделей с учетом возможной задержки дыхания перед выдохом на время T при величине альвеолярного объема V_1 зависимость относительной измеряемой концентрации от основных определяющих параметров задачи выражается формулой:

$$\frac{C_M}{\tilde{C}} = 1 \cdot \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}} \right) \cdot \left(\frac{V_D}{\Delta V} + F \cdot \exp \left(-\frac{K}{V_1} T \right) \right), \quad (4)$$

где F — функция основных определяющих параметров задачи, диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны и альвеолярного объема легких, а также параметров, определяемых путем спирометрии: средних объемных скоростей вдоха и выдоха, дыхательного объема и одного из предельных значений изменения текущего альвеолярного объема, достигаемого при заданном режиме дыхания.

Величина "мертвого" объема, необходимая для расчета измеряемой концентрации либо определяется при помощи капнографа по наклону альвеолярного плато концентрации CO_2 , либо как сумма измеренного приборного "мертвого" объема и расчетного анатомического "мертвого" объема.

Сопоставим рассматриваемые модели газообмена СО в частном случае, когда объемные скорости вдоха

и выдоха равны ($Q_0 = Q$), а измерения производятся без предварительной задержки дыхания ($T = 0$).

Расчеты проведены для каждой модели в режимах спонтанного и глубокого форсированного дыхания со следующими значениями основных определяющих параметров:

- спонтанное дыхание:

$$V_0 = 3,0 \text{ л}; V_1 = 4,0 \text{ л}; V_A = 7,0 \text{ л};$$

$$Q_0 = 20 \text{ л/мин}; K_M = 43 \text{ л/мин} (D_M = 60 \text{ мл/мин/мм рт. ст.});$$

- глубокое форсированное дыхание:

$$V_0 = 2,0 \text{ л}; V_1 = 4,0 \text{ л}; V_A = 7,0 \text{ л};$$

$$Q_0 = 100 \text{ л/мин}; K_M = 43 \text{ л/мин} (D_M = 60 \text{ мл/мин/мм рт. ст.}).$$

Здесь V_0, V_1 — предельные значения текущего альвеолярного объема; V_A — альвеолярный объем легких (физиологически максимальное значение текущего альвеолярного объема).

На рис. 2 представлены зависимости относительной измеряемой концентрации $C_M / \tilde{C}$ от величины "мертвого" объема в случае отсутствия СО во вдыхаемом воздухе: $C_E / \tilde{C} = 0$.

В режиме спонтанного дыхания обе модели показывают значительное снижение измеряемой концентрации с ростом величины "мертвого" объема. В приближении ЛМ при увеличении "мертвого" объема от 0 до 0,5 л концентрация падает в 1,88 раза, а в приближении МЭО — в 1,71 раза. Так как относительная величина мертвого объема $V_D / \Delta V$ возрастает при этом от 0 до 0,5, то в соответствии с уравнением (3) измеряемая концентрация должна падать от величины интегральной альвеолярной концентрации C_A до $0,5C_A$ и в случае, что интегральная альвеолярная концентрация постоянна, измеряемая концентрация упала бы ровно в 2 раза. Заметно более медленное падение измеряемой концентрации объясняется повторным вдыханием конечной порции альвеолярного воздуха, остающегося в "мертвом" объеме при

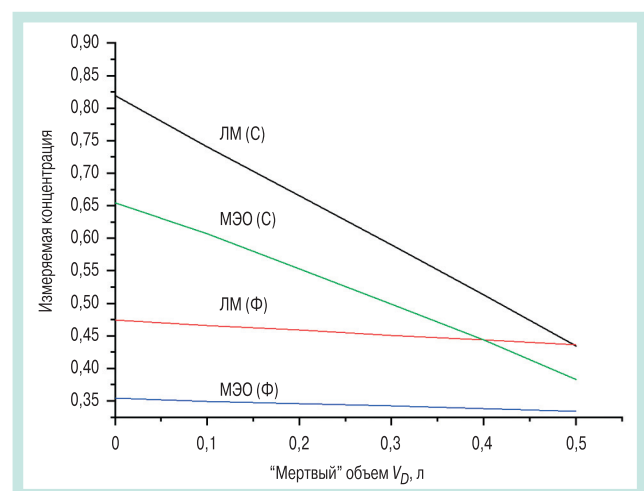


Рис. 2. Зависимость относительной измеряемой концентрации $C_M / \tilde{C}$ от величины "мертвого" объема V_D в рамках различных моделей газообмена СО в легких (ЛМ и МЭО); при различных режимах дыхания: спонтанное дыхание и глубокое форсированное дыхание; в случае $C_E / \tilde{C} = 0$.

выдохе. За счет этого механизма падение измеряемой концентрации происходит медленнее: в приближении ЛМ – примерно на 6 %, а в приближении МЭО – примерно на 15 %, т. е. отмеченный фактор может оказать заметное влияние на точность решения обратной задачи – расчета коэффициента переноса, альвеолярного объема легких и равновесной концентрации СО по 3 значениям измеряемой концентрации в выдыхаемом воздухе при известной величине "мертвого" объема.

При глубоком форсированном дыхании, если $V_D / \Delta V \leq 0,1$, как и полагалось ранее [7], зависимостью измеряемой концентрации от величины "мертвого" объема в рассматриваемом диапазоне значений можно пренебречь, потому что она падает не более чем на 9 и 6 % по абсолютной величине при расчетах в приближении ЛМ и МЭО соответственно.

С целью сопоставления построенных моделей газообмена СО и экспериментальных данных рассмотрим зависимость безразмерного параметра R , определяемого выражением:

$$R = \frac{1 - \frac{C_M}{C}}{1 - \frac{C_E}{C}} \quad (5)$$

от величины "мертвого" объема.

В соответствии с формулой (4), полученной для расчета измеряемой концентрации, значение этого параметра зависит только от значения функции F , которая определяется конкретными режимами дыхания и величиной "мертвого" объема. На рис. 3 представлены графические зависимости параметра R от величины "мертвого" объема, рассчитанные по соответствующим моделям газообмена СО при различных режимах дыхания. Пунктирными линиями представлены экспериментальные значения этого параметра при спонтанном и глубоком форсированном дыхании [5].

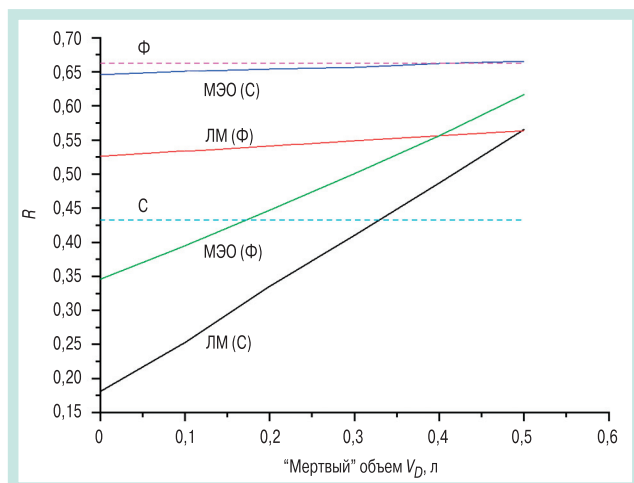


Рис. 3. Зависимости параметра R от величины "мертвого" объема V_D , построенные в приближении ЛМ газообмена СО и МЭО, при различных режимах дыхания. Пунктирными линиями здесь и на рис. 4. представлены экспериментальные значения этого параметра для режима спонтанного (С) и глубокого форсированного (Ф) дыхания [5]

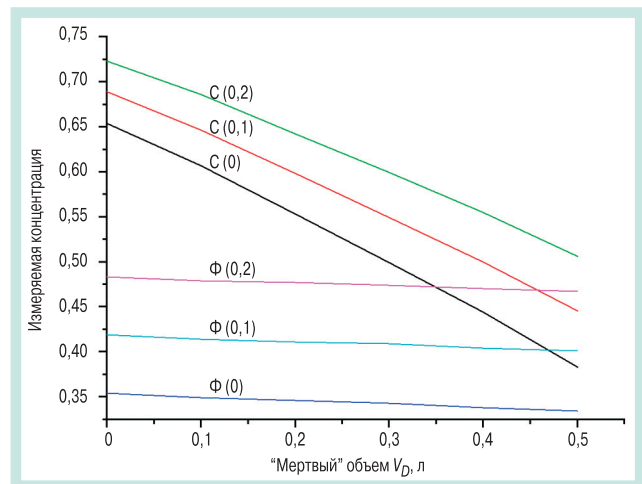


Рис. 4. Зависимость относительной измеряемой концентрации от величины "мертвого" объема при различных значениях относительной концентрации СО во вдыхаемом воздухе

Показано, что в случае ЛМ при спонтанном дыхании расчетные значения параметра R оказываются заметно ниже его экспериментального значения в реальном диапазоне изменения величины "мертвого" объема (0,15–0,30 л), а в режиме глубокого форсированного дыхания вообще не достигают экспериментального значения при разумных величинах "мертвого" объема.

В случае МЭО расчетные значения параметра R при спонтанном дыхании несколько превышают его экспериментальное значение, но в режиме глубокого форсированного дыхания практически не отличаются от него. Это свидетельствует о более адекватном описании процесса газообмена СО в легких человека в рамках МЭО, чем ЛМ.

На рис. 4 представлена зависимость относительной измеряемой концентрации $C_M / \tilde{C}$ от величины "мертвого" объема при различных значениях относительной концентрации СО во вдыхаемом воздухе $C_E / \tilde{C}$, полученная в приближении МЭО при различных режимах дыхания, для следующих случаев:

- спонтанное дыхание:
 $C_E / \tilde{C} = 0 \Leftrightarrow C(0)$, $C_E / \tilde{C} = 0,1 \Leftrightarrow C(0,1)$, $C_E / \tilde{C} = 0,2 \Leftrightarrow C(0,2)$;
- глубокое форсированное дыхание:
 $C_E / \tilde{C} = 0 \Leftrightarrow \Phi(0)$, $C_E / \tilde{C} = 0,1 \Leftrightarrow \Phi(0,1)$, $C_E / \tilde{C} = 0,2 \Leftrightarrow \Phi(0,2)$.

С ростом концентрации СО во вдыхаемом воздухе измеряемая концентрация при увеличении "мертвого" объема падает заметно медленнее, особенно в режиме спонтанного дыхания. При $C_E / \tilde{C} = 0$ увеличение "мертвого" объема от 0 до 0,5 л приводит к падению измеряемой концентрации на $> 40\%$, а при $C_E / \tilde{C} = 0,2$ – только на 30 %. Полученные зависимости подтверждают, что в реальных диапазонах на практике изменения величины "мертвого" объема $V_D \approx 0,2 / 0,3$ л величины относительной концентрации СО во вдыхаемом воздухе $C_E / \tilde{C} \approx 0,1 / 0,2$ при переходе от спонтанного к глубокому

форсированному дыханию измеряемая концентрация падает примерно на 20–30 %, и это полностью соответствует экспериментальным данным [5].

Обсуждение

До настоящего времени "золотым стандартом" исследования диффузионной способности легких является *single-breath*-метод. В многочисленных исследованиях показано, что определяемая таким образом общая диффузионная способность легких DL_{CO}^{SB} практически не зависит от максимальной величины альвеолярного объема V_M , достигаемого при выполнении строго регламентированного дыхательного маневра. В работе [8] показано, что в результате выполнения диффузионного теста при $V_M \approx 7$ л или значительно меньшем значении – $V_M \approx 5$ л измеренные значения диффузионной способности легких достоверно не отличаются и находятся в пределах $DL_{CO}^{SB} \approx 33 \pm 6$ мл / мин / мм рт. ст. Это можно объяснить тем, что общая диффузионная способность легких включает 2 сопоставимые компоненты – диффузионную способность альвеолярно-капиллярной мембраны и скорость связывания прошедшего через нее СО с гемоглобином крови в легочных капиллярах. При вариации альвеолярного объема, на уровне которого производят измерение, указанные компоненты могут изменяться в противоположных направлениях, так что их суммарный эффект оказывается незначительным.

В соответствии с предлагаемой моделью следует ожидать, что, в отличие от общей диффузионной способности легких DL_{CO}^{SB} , определяемая таким образом диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны D_M должна сильно зависеть от максимальной величины альвеолярного объема V_M , достигаемого при выполнении дыхательного маневра. Для приведенного случая при увеличении V_M от 5 до 7 л D_M должна возрасти в $> 1,5$ раза. В этой связи интересно рассмотреть результаты экспериментальных исследований зависимости общей диффузионной способности легких для NO (DL_{NO}) от величины альвеолярного объема [9]. Известно, что $DL_{NO} = 1,97 D_M$, поэтому приведенные данные позволяют рассчитать зависимость диффузионной способности мембраны от величины альвеолярного объема. Установлено, что на 1 л снижения альвеолярного объема приходится снижение DL_{NO} на 21,57 мл / мин / мм рт. ст. или снижение D_M на 10,95 мл / мин / мм рт. ст.

Таким образом, при снижении альвеолярного объема с 7 до 5 л D_M падает на 21,9 мл / мин / мм рт. ст. и если ее начальное значение было 60,0 мл / мин / мм рт. ст., то конечное будет 38,1 мл / мин / мм рт. ст. Следовательно, при увеличении альвеолярного объема от 5 до 7 л диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны возрастает в 1,57 раза, что в точности соответствует представленной модели эластичной оболочки.

Проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны является одним из определяющих факторов,

влияющих на величину измеряемой концентрации эндогенного СО в выдыхаемом воздухе, и ее нарушение должно заметно отразиться на результатах измерений. Полученная функциональная зависимость измеряемой концентрации СО в выдыхаемом воздухе от основных физиологических и спирометрических параметров позволяет решить обратную задачу: по 3 значениям измеряемой концентрации при различных режимах дыхания или значениях времени его задержки определить диффузионную способность альвеолярно-капиллярной мембраны, альвеолярный объем легких и равновесную концентрацию. Примерная схема проведения измерений выглядит следующим образом:

- измеряется концентрация СО в выдыхаемом воздухе при спонтанном дыхании;
- выполняется переход от спонтанного к глубокому форсированному дыханию и после 2–3 переходных респираторных циклов производится измерение выдыхаемой концентрации в новом режиме;
- выполняется задержка дыхания на 10–15 с и производится измерение выдыхаемой концентрации в отдельном объеме.

Значения измеряемой концентрации СО при этом существенно различаются (см. рис. 1) и могут быть надежно зарегистрированы в эксперименте.

Заключение

Таким образом, помимо измерения статических значений концентрации СО при различных режимах дыхания особое внимание следует уделить изучению ее динамики при задержках дыхания, так как динамика измеряемой концентрации отражает проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны и может быть положена в основу высокочувствительных методов ранней диагностики нарушений мембранной проницаемости.

Представленная модель газообмена СО в приближении эластичной оболочки с учетом влияния на измеряемую концентрацию величины "мертвого" объема вполне адекватно описывает экспериментальные данные при различных режимах дыхания. Это позволяет использовать ее для разработки алгоритмов решения обратной задачи – расчета диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны, альвеолярного объема легких и равновесной концентрации по экспериментальным значениям измеряемой концентрации при выполнении необходимых дыхательных маневров.

Данные исследования были частично проведены в рамках научно-исследовательской работы по государственному контракту № 16.740.11.0010 федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг."

Литература

1. Zayasu K., Sekizawa K., Okinaga S. et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 1140–1143.

2. *Horvath I., Barnes P.J.* Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 1276–1280.
3. *Zetterquist W., Marteus H., Johannesson M. et al.* Exhaled carbon monoxide is not elevated in patients with asthma or cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 92–99.
4. *Степанов Е.В.* Диодная лазерная спектроскопия и анализ молекул-биомаркеров. М.: Физматлит; 2009.
5. *Шулагин Ю.А., Степанов Е.В., Чучалин А.Г. и др.* Лазерный анализ эндогенной монооксида углерода в выдыхаемом воздухе. Труды ИОФАН (Института общей физики РАН). Т. 61. М.: Наука; 2005. 135–188.
6. *Babarskov E., Shulagin Yu., Cherniak A. et al.* Diagnostic value of lung diffusion asymmetry for carbon monoxide (CO). *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (Suppl. 54: Abstracts of 20-th ERS annual congress. Barcelona, Spain, 2010): 504s.
7. *Бабарсков Е.В.* Математическое моделирование новых методов исследования диффузионной способности легких. Труды ИОФАН (Института общей физики РАН). Т. 68. М.: Наука; 2012. 81–135.
8. *Graham B., Mink J., Cotton D.* Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1504–1510.

9. *Diederer P., van der Grinten Ch.* Diffusion capacity of the lung for nitric oxide and carbon monoxide: influence of alveolar volume. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (Suppl. 54: Abstracts of 20-th ERS annual congress. Barcelona, Spain, 2010): 503s.

Информация об авторах

Бабарсков Евгений Викторович – к. т. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 396-53-09; e-mail: babarskov@mail.ru

Степанов Евгений Валерьевич – д. ф.-м. н., проф., зав. отделом экологических и медицинских приборов Института общей физики им. А.М.Прохорова РАН; тел.: (499) 135-01-58; e-mail: EugeneStepanov@yandex.ru

Шулагин Юрий Алексеевич – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории систем формирования искусственной газовой среды ГНЦ "Институт медико-биологических проблем" РАН; тел.: (499) 195-67-46; e-mail: shulagin-yury@yandex.ru

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., проф., зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., акад. РАМН, проф., директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Поступила 22.02.13
© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.24-008.7-073