

Т.Н.Анохина¹, Э.Х.Анаев¹, А.И.Ревельский², А.А.Родионов², Д.В.Алексеев³, И.А.Ревельский², В.Б.Кудрявцев³,

Диагностическая значимость среднелетучих органических соединений в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких

1 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, МГУ, 1, стр. 3;

3 – механико-математический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, МГУ, 1, Главное здание

T.N.Anokhina, E.Kh.Anaev, A.I.Revelsky, A.A.Rodionov, D.V.Alexeyev, I.A.Revelsky, V.B.Kudryavtsev

Diagnostic value of semi-volatile organic compounds in exhaled breath condensate of asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients

Summary

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can exhibit overlapping clinical features; therefore, diagnosis of these diseases can be difficult. Search of new biomarkers represents an active research field in modern respiratory medicine. The objective of this study was to investigate spectrum of semi-volatile organic compounds (SvOCs) in exhaled breath condensate (EBC) of healthy volunteers and patients with asthma and COPD and to assess the possibility for using these biomarkers in differential diagnosis of obstructive lung diseases. Seventy subjects participated in this cross-sectional study: 20 patients with exacerbation of COPD (age, 66.5 ± 8.5 years; FEV₁, 57.3 ± 22.9 %_{pred}), 20 patients with exacerbation of asthma (age, 50.2 ± 13.2 years; FEV₁, 71.4 ± 20.7 %_{pred}) and 30 healthy nonsmoking volunteers (age, 25.4 ± 9.6 years, FEV₁, 98.4 ± 6.8 %_{pred}). EBC was collected using ECoScreen equipment. Testing for SvOC of different polarity was conducted by gas chromatography/mass-spectrometry (GC / MS) method in EBC. The data collected were analyzed using an algorithm based on linear methods of pattern recognition theory. More than a hundred of SvOC in ultra-low concentrations were detected in EBC of the participants; 33 of SvOC were identified; 9 compounds (2,3-dihydro-1-H-inden-1-on, ethyl citrate, decanol-1, 2-phenoxyethanol, etc.) had the highest informative value to differentiate the conditions. Mathematical analysis allowed distinguishing healthy volunteers from patients with asthma with reliability of 75 %, healthy subjects from COPD patients with reliability of 85 % and asthma patients from COPD patients with reliability of 83 %. In conclusion, we have developed a highly accurate GC-MS method to measure ultra-low concentrations of SvOC in EBC. This method can be used for diagnosis and differentiation of COPD and asthma.

Key words: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, biomarkers, exhaled breath condensate, semi-volatile organic compounds, diagnosis, differential diagnosis.

Резюме

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь (ХОБЛ) имеют сходные клинические проявления, поэтому диагностика этих заболеваний затруднена. Поиск новых биомаркеров является актуальной проблемой современной респираторной медицины. Целью исследования было определение состава среднелетучих органических соединений (СЛОС) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у здоровых добровольцев, больных БА и ХОБЛ и оценка возможность использования этих биомаркеров для дифференциальной диагностики обструктивных заболеваний органов дыхания. В простом поперечном исследовании приняли участие 70 человек, из них 20 больных с обострением ХОБЛ (средний возраст – $66,5 \pm 8,5$ года; объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – $57,3 \pm 22,9$ %_{долж.}), 20 пациентов с обострением БА (средний возраст – $50,2 \pm 13,2$ года; ОФВ₁ – $71,4 \pm 20,7$ %_{долж.}), 30 здоровых некурящих добровольцев (средний возраст – $25,4 \pm 9,6$ года; ОФВ₁ – $98,4 \pm 6,8$ %_{долж.}). КВВ собирали с помощью аппарата *ECoScreen*. Содержание СЛОС различной полярности в КВВ определяли методами газовой хроматографии / масс-спектрометрии (ГХ-МС). Для обработки полученных данных использовали линейные методы теории распознавания образов. В образцах КВВ больных ХОБЛ, БА и здоровых добровольцев было найдено > 100 различных СЛОС в ультранизкой концентрации. 33 СЛОС были идентифицированы. 9 соединений (2,3-дигидро-1-инден-1-он, этил цитрат, деканол-1, 2-феноксизтанол и др.) были наиболее информативны для дифференциальной диагностики групп. Математический анализ полученных данных позволил разделить здоровых и больных БА с надежностью 75 %, здоровых и больных ХОБЛ – с надежностью 85 %, больных БА и ХОБЛ – с надежностью 83 %. Был разработан высокочувствительный метод ГХ-МС для определения СЛОС в КВВ в ультранизких концентрациях. Он может использоваться для диагностики и дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, биомаркеры, конденсат выдыхаемого воздуха, среднелетучие органические соединения, диагностика, дифференциальная диагностика.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) составляют значимую проблему для современного здравоохранения [1, 2]. Оба заболевания характеризуются совокупностью клинических, физиологических и патофизиологи-

ческих признаков, включая характерные особенности воспаления дыхательных путей [3]. В соответствии с международными консенсусами диагноз ХОБЛ и БА основан на наличии характерных симптомов и изменении функции внешнего дыхания

(ФВД) [1, 2]. Однако при обоих заболеваниях могут обнаруживаться сходные клинические проявления [4, 5]. Дифференциальная диагностика ХОБЛ и БА чрезвычайно важна из-за различий в показателях заболеваемости и смертности, в клиническом исходе, подходах к терапии. Традиционные методы обследования не всегда позволяют различить пациентов с БА и ХОБЛ. Диагностика особенно затруднена в период обострения заболевания, когда обструкция может носить обратимый характер и при ХОБЛ [1].

Сбор и анализ конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) – неинвазивный метод исследования, не оказывающий влияния на состав получаемого образца и функцию легких, воспроизводимый у детей и пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью. Низкие концентрации веществ в КВВ долгое время ограничивали применение этого метода в медицинской практике. Использование при анализе КВВ методов жидкостной газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС), а также ядерно-магнитного резонанса позволили определять различные летучие органические соединения (ЛОС) в КВВ в ультранизких концентрациях [6]. Анализ среднелетучих органических соединений (СЛОС), сконцентрированных в КВВ, может более точно отражать состав выдыхаемых эндогенных ЛОС [7].

Цель настоящей работы – определить состав смеси СЛОС в КВВ у здоровых добровольцев, больных БА и ХОБЛ, а также оценить возможность использования этих биомаркеров для дифференциальной диагностики обструктивных заболеваний органов дыхания.

Материалы и методы

В простом поперечном исследовании приняли участие 70 человек в возрасте от 19 до 75 лет. Группы ХОБЛ и БА были сформированы из пациентов, госпитализированных в стационар с обострением заболевания. Группа ХОБЛ состояла из 20 больных с ранее подтвержденным диагнозом ХОБЛ II и III степени [1], длительностью заболевания более 5 лет, наличием ≥ 2 критериев *Anthonisen* (усиление одышки, увеличение продукции мокроты и гнойности мокроты). В группу БА были вошли 20 пациентов с ранее подтвержденным диагнозом БА в соответствии с рекомендациями GINA [2], длительностью заболевания ≥ 5 лет и симптомами неконтролируемой БА. В исследование не включались больные, принимающие системные глюкокортикостероиды, страдающие другими болезнями легких, онкологическими заболеваниями, имеющие тяжелую сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, мочеполовой и нервной системы, сахарный диабет, злоупотребляющие алкоголем и наркотиками в анамнезе, а также беременные и кормящие женщины. Контрольная группа состояла из 20 здоровых некурящих добровольцев с нормальными показателями функции легких, у которых в анамнезе отсутствовали указания на атопию, хронические заболевания легких и острые респираторные симптомы в течение последних 2 мес. Характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Общеклиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, изучение жалоб, оценку общего состояния и физикальных данных, а также лабораторно-инструментальные методики (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, общий анализ мокроты, рентгенография грудной клетки, электрокардиография, иммунологический анализ крови, пульсоксиметрия).

Исследование ФВД проводили с помощью прибора *Master Screen Spiro* (Erich Jaeger, Германия) в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (ERS). Определяли общепринятые показатели легочной вентиляции, статические и динамические объемы. Оценивали объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ / ФЖЕЛ, прирост ОФВ₁ на ингаляцию 400 мкг салбутамола. Полученные результаты сопоставляли с должными величинами, вычисленными по формулам, предложенным консенсусом ERS и ATS (Американского торакального общества), а их интерпретацию осуществляли с использованием методических рекомендаций. Пиковую скорость выдоха (ПСВ) оценивали пикфлоуметром *Personal Best* (Respironics, США).

Оценка клинических симптомов БА и ХОБЛ, таких как кашель, количество мокроты, приступы удушья, хрипы в груди, проводилась по 4-бальной шкале, где 0 – отсутствие симптома, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная выраженность.

Количественная оценка одышки у больных ХОБЛ и БА проводилась по шкале *Medical Research Council Dyspnea Scale* (MRC), в которой 0 баллов – одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки, 4 балла – одышка при минимальной физической активности.

Сбор КВВ проводили с помощью аппарата *ECoScreen* (Erich Jaeger, Германия), стандартизованным методом с использованием носового зажима в течение 10 мин. Для стандартизации сбора КВВ использовали прибор *ECoVent* (Erich Jaeger, Германия), который позволяет контролировать такие показатели, как время, объем выдыхаемого воздуха, частоту дыхания, ПСВ, минутную вентиляцию, ЖЕЛ во время

Таблица 1
Характеристика обследованных групп

	БА	ХОБЛ	Добровольцы
Обследованные, n	20	20	30
Пол, м / ж, n	7 / 13	15 / 5	13 / 17
Возраст, лет	50,2 ± 13,2*	66,5 ± 8,5*	25,4 ± 9,6
Курящие, n	6	19	–
Длительность заболевания, лет	16,4 ± 7,5	11,3 ± 4,4	–
ОФВ ₁ , %долж.	71,4 ± 20,7*	57,3 ± 22,9*	98,4 ± 6,8
ФЖЕЛ, %долж.	91,6 ± 18,8*	102,5 ± 26,3	104,1 ± 9,6
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %долж.	61,5 ± 9,6*	53,4 ± 7,7*	84,5 ± 2,1
КБД по ОФВ ₁ , %	29,5 ± 10,1*	8,7 ± 5,1*	3,3 ± 2,0
SpO ₂ , %	96,70 ± 0,86*	93,40 ± 2,03*	97,60 ± 0,56
Шкала MRC, баллы (0–4)	2,1 ± 0,8*	2,6 ± 1,2*	0 ± 0

Примечание: КБД по ОФВ₁ – коэффициент бронходилатации по ОФВ₁, SpO₂ – насыщение крови кислородом; * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми добровольцами.

процедуры. Сбор КВВ всем обследуемым проводили однократно, пациентам с обострением БА и ХОБЛ – в 1–2-й день поступления в стационар. Собранные образцы КВВ до проведения анализов хранили в морозильной камере при 70 °С не более 1 мес.

Определение СЛОС в КВВ проводили на кафедре аналитической химии МГУ имени М.В.Ломоносова. Для этого был разработан способ выявления СЛОС различной полярности в водных растворах, основанный на жидкостной экстракции с предварительным высаливанием, отборе пробы экстракта и ее концентрировании с удалением органического растворителя вне аналитической системы в присутствии сорбента, термодесорбции и анализе концентрата анализируемой пробы методами газовой хроматографии / масс-спектрометрии (ГХ-МС). Регистрацию масс-спектров проводили в режиме полного ионного тока, расчет проводили по масс-хроматограммам наиболее интенсивных ионов. Сканирование осуществляли в диапазоне значений m/z от 35 до 350. Температура источника ионов составляла 250 °С, энергия электронов – 70 эВ.

Идентификацию СЛОС в КВВ проводили путем сравнения с масс-спектрами веществ из библиотеки NIST-2005.

Результаты обрабатывали статистически с использованием программного пакета *Statistica 6.0*. Все численные данные представлены как $mean \pm SD$ (среднее значение \pm среднее квадратичное отклонение). Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного t -критерия. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Обработку полученного массива данных по СЛОС проводили сотрудники кафедры математической теории интеллектуальных систем механико-математического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова с использованием разработанного ими алгоритма, основанного на линейных методах теории распознавания образов.

Результаты и обсуждение

В образцах КВВ здоровых людей, больных БА и ХОБЛ было обнаружено присутствие большого числа органических соединений (рисунок), относящихся к различным классам, содержащихся на уровне 10–8–

10–6 %. Было идентифицировано 33 СЛОС (табл. 2), еще 11 веществ характеризовались достаточно интенсивным сигналом, стабильным масс-спектром и временем удерживания, однако идентификация по библиотеке масс-спектров оказалась невозможной. Было проведено сравнение частот обнаружения и диапазонов значений аналитического сигнала 40 СЛОС в КВВ по 3 группам – здоровых, ХОБЛ и БА. Большинство веществ из выделенного набора присутствовало практически во всех образцах КВВ каждой группы. Исключение составляли деканол-1, 2-феноксиэтанол, никотин, циклододекан, 3-гидрокси-2,4,4-триметилпентиловый эфир 2-метилпропановой кислоты, ундекановая кислота. Частота обнаружения 2-феноксиэтанола в КВВ у больных ХОБЛ была значимо реже по сравнению с больными БА и здоровыми. Деканол-1 в образцах КВВ больных БА определялся реже, чем у здоровых и больных ХОБЛ. Концентрация каждого вещества от образца к образцу менялась в пределах 1–3 порядков. Наименьшие диапазоны значений аналитического сигнала по всем группам обследованных были у деканала, циклододекана и трибутилфосфата, а наибольшие – у фенола, индола и этилцитрата. Наиболее представительную группу среди обнаруженных в КВВ соединений составляют 12 насыщенных жирных кислот.

В результате обработки массива данных с использованием компьютерных математических методов выявили 9 веществ из 40 СЛОС, которые были наиболее информативны при сравнении обследованных групп. В случае "здоровые – ХОБЛ" это были вещества №№ 5 и 9 (из неидентифицированных), этилцитрат и 2,3-дигидро-1-Н-инден-1-он. В случае "здоровые – БА" – вещества № 2, 3, 7 и деканол-1. В случае "БА – ХОБЛ" – вещество № 2, деканол-1 и 2-феноксиэтанол (табл. 3).

Применение алгоритма, основанного на линейных методах теории распознавания образов, выявило, что здоровых и больных БА можно различить с надежностью 75 %, здоровых и больных ХОБЛ – с надежностью 85 %, больных БА и ХОБЛ – с надежностью 83 %.

Целью работы являлось определение смесей СЛОС в КВВ методами ГХ-МС для диагностики и дифференциальной диагностики обструктивных заболеваний органов дыхания. Несмотря на рекомендации международных руководств, диагностика

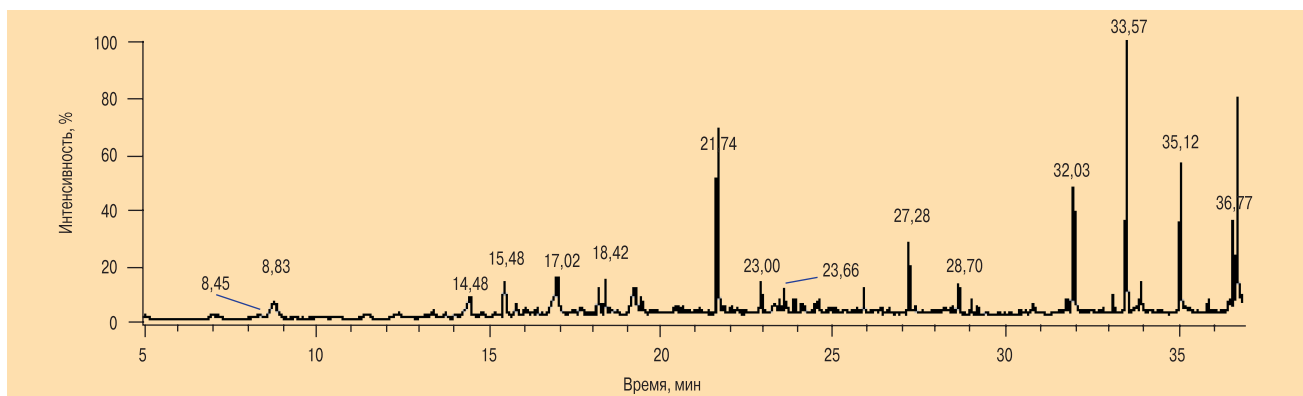


Рисунок. Хроматограмма экстракта из КВВ

Таблица 2
Вещества, идентифицированные в КВВ, их время удерживания, результаты поиска по библиотеке масс-спектров NIST

Название вещества	Время удерживания, мин	Результаты сравнения с масс-спектрами из библиотеки NIST-2005	
		прямой поиск	обратный поиск
Фенол	6,5	906	912
Гексановая кислота	8,6	805	861
Бензиловый спирт	10,0	939	946
Гептановая кислота	11,6	766	825
2-этилгексановая кислота	12,3	821	852
Нонаналь*	13,3	671	815
Ментол	13,4	919	920
Октановая кислота	14,6	855	889
Деканол-1*	15,9	796	828
Деканаль*	16,1	813	847
2-феноксизтанол	16,4	905	927
Хинолин	16,7	682	876
Нонановая кислота	17,1	842	843
Индол	18,4	801	871
Никотин	19,1	821	854
Декановая кислота	19,3	779	806
2,3-дигидро-1-Н-инден-1-он	19,6	574	805
Бутоксизтоксизтилацетат	20,3	714	815
Циклододекан	20,6	898	913
3-гидрокси-2,4,4-триметилпентиловый эфир 2-метилпропановой кислоты	20,7	665	739
Ундекановая кислота	21,3	774	770
Додекановая кислота	21,4	837	899
Триацетин	24,0	781	894
Бензофенон	26,4	792	892
Тетрадекановая кислота	27,3	726	776
Трибутилфосфат	28,5	720	853
Метил дигидроасмонат	28,7	798	846
Пентадекановая кислота	29,1	670	800
Этилцитрат	29,3	898	903
Гексадекановая кислота	30,9	851	856
Октадекановая кислота	34,2	866	869
Этиленбрасилат	34,3	816	850
7,9-ди-терт-бутил-1-оксапиро(4,5)дека-6,9-диен-2,8-дион	36,0	869	875

БА и ХОБЛ по-прежнему вызывает некоторые сложности. Клинические симптомы этих заболеваний схожи, а бронходилатационный тест не всегда помогает различить БА и ХОБЛ [1, 2].

Анализ различных ЛОС выдыхаемого воздуха и КВВ вызывает интерес у многих исследователей. Эти вещества являются продуктами метаболизма клеток в дыхательных путях. Еще в 1908 г. *A. Garrod* предположил, что патологические состояния в организме человека могут быть отражены в характерных изменениях профилей ЛОС в биологических жидкостях [6]. Изучение профилей ЛОС биологических жидкостей — многообещающий метод оценки метаболических расстройств. Особенности хронического воспаления дыхательных путей при ХОБЛ и БА вы-

Таблица 3
Обнаруженные в КВВ вещества, наиболее информативные при решении задачи распознавания

Вариант познания	Вещества	Информационный вес, %
Здоровые – ХОБЛ	2,3-дигидро-1-Н-инден-1-он	9
	этилцитрат	30
	5	9
	9	32
Здоровые – БА	деканол-1	10
	2	14
	3	21
	7	20
БА – ХОБЛ	деканол-1	33
	2-феноксизтанол	33
	2	15

ражаются в разных клеточных и молекулярных профилях [3, 8–10], что дает возможность различать эти заболевания. Такие диагностические подходы, как геномика, протеомика и метаболомика, позволяют проводить оценку профилей биомаркеров и формировать "отпечаток" заболевания [11]. Подобный подход может применяться не только к сыворотке крови [12] или бронхоальвеолярной лаважной жидкости [13], но и к выдыхаемому воздуху и КВВ.

Многочисленные исследования выдыхаемого воздуха с использованием прибора *Electronic nose (E-nose)* выявили различия профилей ЛОС у пациентов с патологией легких и здоровых людей. Однако анализ отдельных компонентов смесей ЛОС не проводился [14–16]. *E-nose* представляет собой портативный прибор, который позволяет выполнять онлайн-анализ ЛОС с помощью 32 нанодатчиков и различать смеси ЛОС — "смелпринты", или "отпечатки", на основании теории распознавания образов методом дискриминантного анализа с редукцией главных компонентов. По "смелпринтам" выдыхаемого воздуха можно отличить пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА от здоровых [14]. Также *E-nose* позволяет дифференцировать экс-курильщиков с ХОБЛ от экс-курильщиков с раком легкого [15]. Позже появились работы по использованию *E-nose* в дифференциальной диагностике БА и ХОБЛ [16]. Однако этот подход основан на анализе смеси ЛОС без идентификации отдельных ее компонентов.

Наиболее эффективный метод анализа, используемый в данной области, основан на газохроматографическом разделении в комбинации с различными методами детектирования. Масс-спектрометрическое детектирование позволяет одновременно определить вещества разных классов. Анализ газообразной части выдыхаемого воздуха неадекватно отражает состав смеси выдыхаемых эндогенных соединений вследствие того, что многие ЛОС могут поступать в легкие из окружающей среды. Поэтому метаболомный анализ КВВ является наиболее перспективным методом диагностики заболеваний дыхательных путей.

Концентрации ЛОС и СЛОС, присутствующих в КВВ, очень низки (≤ 10 –6 % по массе), и состав их практически неизвестен. Имеются единичные

публикации по исследованию состава среднелетучих примесей в КВВ. Предполагают, что СлОС доставляются из различных по метаболизму и воспалению дыхательных путей, поэтому их анализ в КВВ может приблизить к пониманию патогенеза БА и ХОБЛ.

Обследованные в ходе настоящей работы пациенты с ранее подтвержденным диагнозом ХОБЛ и БА длительное время наблюдались в ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России. Здоровый контроль был значимо моложе больных БА и ХОБЛ. Ранее *S. Dragonieri et al.* показали, что состав ЛОС в выдыхаемом воздухе у здоровых добровольцев в возрасте 26 ± 6 и 57 ± 7 лет практически не различается [14]. В настоящей работе было обнаружено > 100 СлОС в КВВ, из которых по библиотеке масс-спектров идентифицировали 33 вещества. В образцах КВВ у больных БА часто обнаруживали 2-феноксэтанол, а у больных ХОБЛ – деканол-1. Похоже, что воспалительные процессы при БА и ХОБЛ вызываются различными метаболитами, которые обуславливают появление тех или иных СлОС в КВВ.

Для решения задач распознавания был создан специальный метод обработки данных, позволивший выделить 9 веществ, которые имеют наибольший информационный вес для дифференциальной диагностики групп. Удалось идентифицировать не все 9 СлОС. Дальнейшие исследования в этой области создают предпосылки для использования метаболомного анализа КВВ при мониторинговании заболеваний дыхательных путей, выделения субфенотипов ХОБЛ и БА, оценки ответа на проводимое лечение, а также включение данных методов диагностики в скрининговые программы для раннего выявления пациентов с патологией органов дыхания при наличии факторов риска.

Заключение

Был разработан неинвазивный метод диагностики, дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ путем определения СлОС в КВВ. Выявленные СлОС могут рассматриваться в качестве биомаркеров БА и ХОБЛ. Математический анализ полученных данных позволил с высокой надежностью различить здоровых добровольцев, больных БА и ХОБЛ.

Литература

1. *Чучалин А.Г.* (ред.). Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006 г. Пер. с англ. М.: издательский дом "Атмосфера"; 2007.
2. *Чучалин А.Г.* (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006: Пер. с англ. М.: издательский дом "Атмосфера"; 2007.
3. *Fabrizi L.M., Romagnoli M., Corbetta L. et al.* Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 418–424.

4. *Decramer M., Selroos O.* Asthma and COPD: differences and similarities. With special reference to the usefulness of budesonide / formoterol in a single inhaler (Symbicort) in both diseases. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 385–398.
5. *Guerra S.* Overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 7–13.
6. *Moser B., Bodrogi F., Eibl G. et al.* Mass spectrometric profile of exhaled breath-field study by PTR-MS. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005; 145: 295–300.
7. *Родионов А.А., Ревельский А.И., Ревельский И.А. и др.* Хроматомасс-спектрометрическое определение среднелетучих органических веществ в конденсате выдыхаемого воздуха. *Масс-спектрометрия* 2007; 4 (2): 143–148.
8. *Bhattacharya S., Srisuma S., Demeo D.L. et al.* Molecular biomarkers for quantitative and discrete COPD phenotypes. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2009; 40: 359–367.
9. *Gibson P.G., Simpson J.L.* The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64: 728–735.
10. *Brasier A.R., Victor S., Boetticher G.* Molecular phenotyping of severe asthma using pattern recognition of bronchoalveolar lavage-derived cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 30–37.
11. *Weston A.D., Hood L.* Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. *J. Proteome Res.* 2004; 3: 179–196.
12. *Cramer R.* The potential of proteomics and peptidomics for allergy and asthma research. *Allergy* 2005; 60: 1227–1237.
13. *Sepper R., Prikk K.* Proteomics: is it an approach to understand the progression of chronic lung disorders? *J. Proteome Res.* 2004; 3: 277–281.
14. *Dragonieri S., Schot R., Mertens B.J. et al.* An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 856–862.
15. *Dragonieri S., Annema J.T., Schot R. et al.* An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung Cancer* 2009; 64: 166–170.
16. *Fens N., de Nijs S.B., Roldaan A.C. et al.* Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (11): 1076–1082.

Информация об авторах

Анохина Татьяна Николаевна – научный сотрудник лаборатории неинвазивных методов диагностики клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: dr-anokhina@yandex.ru
Анаев Эльдар Хусеевич – д. м. н., зав. лабораторией неинвазивных методов диагностики клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: el_anaev@hotmail.com
Ревельский Александр Игоревич – к. х. н., старший научный сотрудник кафедры аналитической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова; тел.: (495) 939-16-71; e-mail: sorbent@yandex.ru
Родионов Алексей Александрович – к. х. н., младший научный сотрудник кафедры аналитической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова; тел.: (495) 939-16-71; e-mail: sorbent@yandex.ru
Алексеев Дмитрий Владимирович – к. ф.-м. н., старший научный сотрудник кафедры математической теории интеллектуальных систем механико-математического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова; тел.: (495) 939-46-37; e-mail: dvalex@rambler.ru
Ревельский Игорь Александрович – д. х. н., проф. кафедры аналитической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова; тел.: (495) 939-16-71; e-mail: sorbent@yandex.ru
Кудрявцев Валерий Борисович – акад. РАЕН, д. ф.-м. н., зав. кафедрой математической теории интеллектуальных систем механико-математического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова; тел.: (495) 939-46-37; e-mail: vbkmailbox@gmail.com

Поступила 05.08.11

© Коллектив авторов, 2011

[616.248+616.24-036.12]-07:616.24-008.7-074