

И.А.Климанов, С.К.Соодаева

Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

I.A.Klimanov, S.K.Soodaeva

Mechanisms of production of exhaled breath condensate and oxidative markers in respiratory diseases

Key words: exhaled breath condensate, oxidative stress, reactive oxygen species, inflammation markers.

Ключевые слова: конденсат выдыхаемого воздуха, оксидативный стресс, активные формы кислорода, маркеры воспаления.

В настоящее время все большее внимание специалистов, занимающихся проблемами диагностики и мониторинга легочных заболеваний, привлекает изучение конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ). В составе КВВ на сегодняшний день выявлены > 100 соединений, которые в той или иной степени являются маркерами различных патологических процессов, происходящих в различных отделах бронхолегочной системы [1]. С появлением новых методик и повышением их чувствительности число этих маркеров стремительно увеличивается. Исследование КВВ подразумевает использование неинвазивной методики сбора КВВ, которая необременительна как для пациента, так и для медицинского персонала.

КВВ представляет собой жидкость, образующуюся в результате охлаждения и последующей конденсации выдыхаемого воздуха, поэтому ее состав определяется составом выдыхаемого воздуха, который является неомогенной газовой фазой. С физической точки зрения он представляет собой аэрозоль или аэродисперсную систему, состоящую из газообразной дисперсионной среды и взвешенной в ней жидкой дисперсной фазы (аэрозольные частицы), — иначе говоря, это взвесь жидких частиц в газе (рис. 1). Об этом свидетельствуют многие исследования, в ходе которых в КВВ обнаруживались нелетучие компоненты, такие как белковые молекулы [2], анионы солей (нитраты, нитриты) [3, 4], катионы металлов (Na^+ , K^+ , Fe^{3+}) [5] и др. [1].

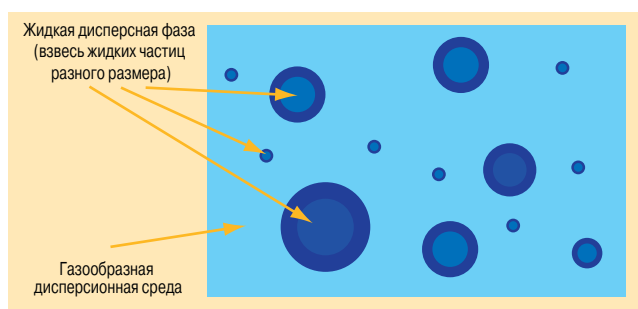


Рис. 1. Выдыхаемый воздух как аэродисперсная система (схема)

Физико-химические свойства КВВ

Физические параметры аэродисперсной системы выдыхаемого воздуха

Выделение 2 физических составляющих выдыхаемого воздуха позволяет понять механизмы формирования КВВ и условия, от которых зависят концентрации находящихся в конденсате соединений — как летучих, так и нелетучих.

Механизмы образования аэрозольных частиц в респираторном тракте и, соответственно, появление их в выдыхаемом воздухе подчиняются общим физическим закономерностям. Так, из молекулярной физики известны 2 способа образования аэродисперсных систем:

- 1) конденсационный — образование капель жидкости из молекул перенасыщенного пара, способ "от малого к большому" (рис. 2);
- 2) диспергационный — измельчение твердых и / или жидких тел в ходе различных процессов, способ "от большого к малому" (рис. 3) [6].

При конденсационном способе формирования аэрозоля молекулы ненасыщенного пара собираются на центрах конденсации, которыми могут служить и диспергационные частицы. Также крупные молекулярные конгломераты могут образовываться при изменении внешних параметров в системе, например при увеличении давления, снижении температуры и т. д. [6].

Диспергационный способ сводится к измельчению вещества путем его размалывания, разбрызгивания или распыления при помощи локального "взрыва" [6].

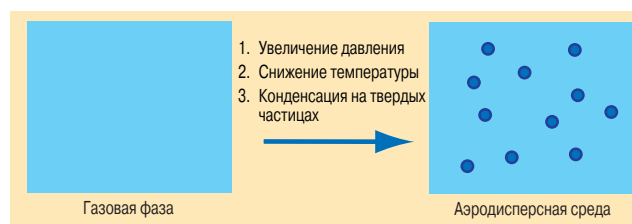


Рис. 2. Конденсационный способ формирования аэрозоля

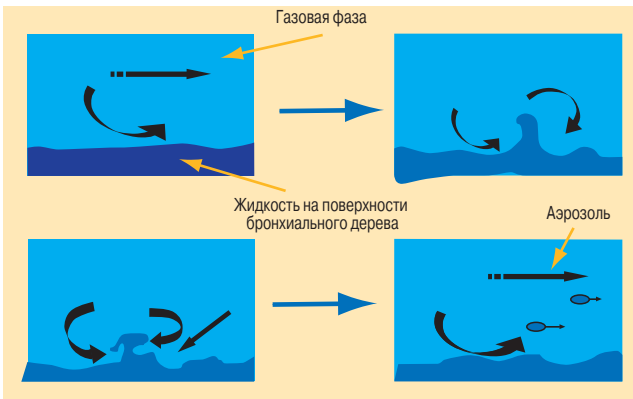


Рис. 3. Диспергационный способ формирования аэрозоля

В респираторном тракте при образовании аэрозольных частиц в ходе выдыхания воздуха, по всей вероятности, сочетаются конденсационный и диспергационный механизмы формирования аэродисперсной системы.

Как показано на рис. 3, при диспергационном механизме формирования аэрозольных частиц происходит распыление жидкости, покрывающей эпителий слизистой бронхов (ЖПЭБ), и, соответственно, она определяет состав и состояние образующихся частиц. Согласно общим законам физики, наиболее интенсивным процесс аэрозолирования ЖПЭБ является в зонах повышенной турбулентности, в которых происходит флуктуация давления воздушного потока. Основной количественной характеристикой турбулентности потока при движении газа по трубам является число Рейнольдса (Re) [7]:

$$Re = V \times D \times (\rho / \eta),$$

где V – средняя скорость воздушного потока, D – диаметр воздухопроводящих путей, ρ и η – плотность и вязкость воздуха соответственно.

Если проанализировать это уравнение, будет понятно, что значение Re возрастает в крупных бронхах, диаметр которых больше и скорость потока воздуха – выше. Таким образом, с большей вероятностью аэрозольные частицы формируются в крупных бронхах, а также в участках воздухоносных путей, в которых имеются препятствия свободному потоку воздуха (дихотомические деления бронхов, голосовая щель и т. д.; рис. 4). Концентрация в вы-

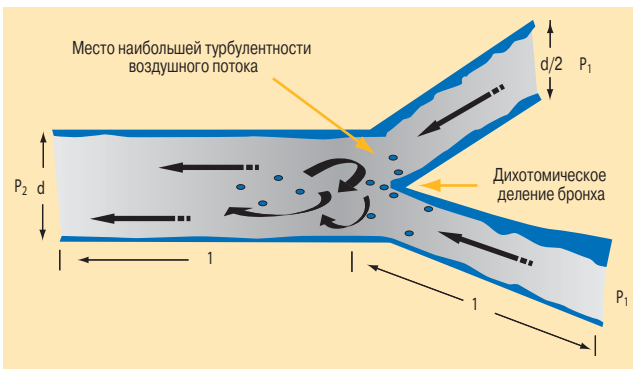


Рис. 4. Дихотомическое деление бронха – предпочтительное место формирования аэрозоля

дыхаемом воздухе аэрозольных частиц, выделяемых с поверхности крупных бронхов, выше по сравнению с содержанием частиц, образовавшихся в более мелких отделах дыхательных путей.

Однако состав КВВ определяется веществами не только с поверхности крупных бронхов, но и из выстилки альвеол. В нескольких работах показано, что в КВВ возможно определить компоненты сурфактанта [8, 9], причем Э.В.Бюль и соавт. [9] выявили прямую зависимость их содержания от глубины дыхания. Эти данные свидетельствуют о том, что в КВВ присутствуют частицы и из нижних отделов респираторного тракта, причем их концентрация находится в прямой зависимости от скорости выдоха.

Размеры образующихся в респираторном тракте выдыхаемых частиц, как и их концентрация, варьируются в довольно широких пределах. Так, диаметр измеряемых частиц колеблется от десятых долей микрона до десятков микрон, а их концентрация – от 0,1 до 4 частиц на 1см^3 . Эти параметры у здоровых людей зависят от выполнения ими того или иного дыхательного маневра (дыхания носом или ртом, чихания, разговора). Наибольшие размеры и концентрация выдыхаемых частиц наблюдаются при чихании (наибольшая скорость выдоха), а наименьшие – при спокойном носовом дыхании [10].

Химический состав аэрозольных частиц

Механизм образования конденсированных частиц в респираторном тракте влияет на их химический состав. Очевидно, они способны служить переносчиками многих летучих и нелетучих соединений посредством физического растворения в них молекул, согласно коэффициентам растворения и химического образования соответствующих соединений внутри частиц, уже после формирования аэрозоля (рис. 5).

Состав же диспергационных частиц идентичен той части респираторного тракта, в которой они образуются (рис. 6). Именно они, отражая физиологические и патологические процессы в стенке бронха, в основном и обуславливают исследовательский интерес к такой биологической среде, как КВВ.

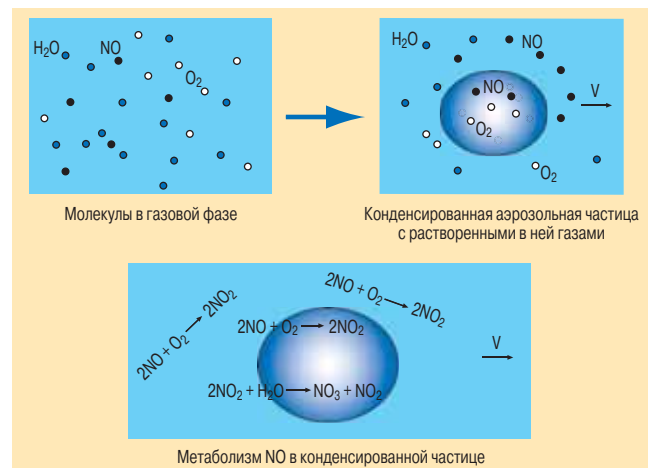


Рис. 5. Механизм переноса химических соединений конденсационными частицами [6]

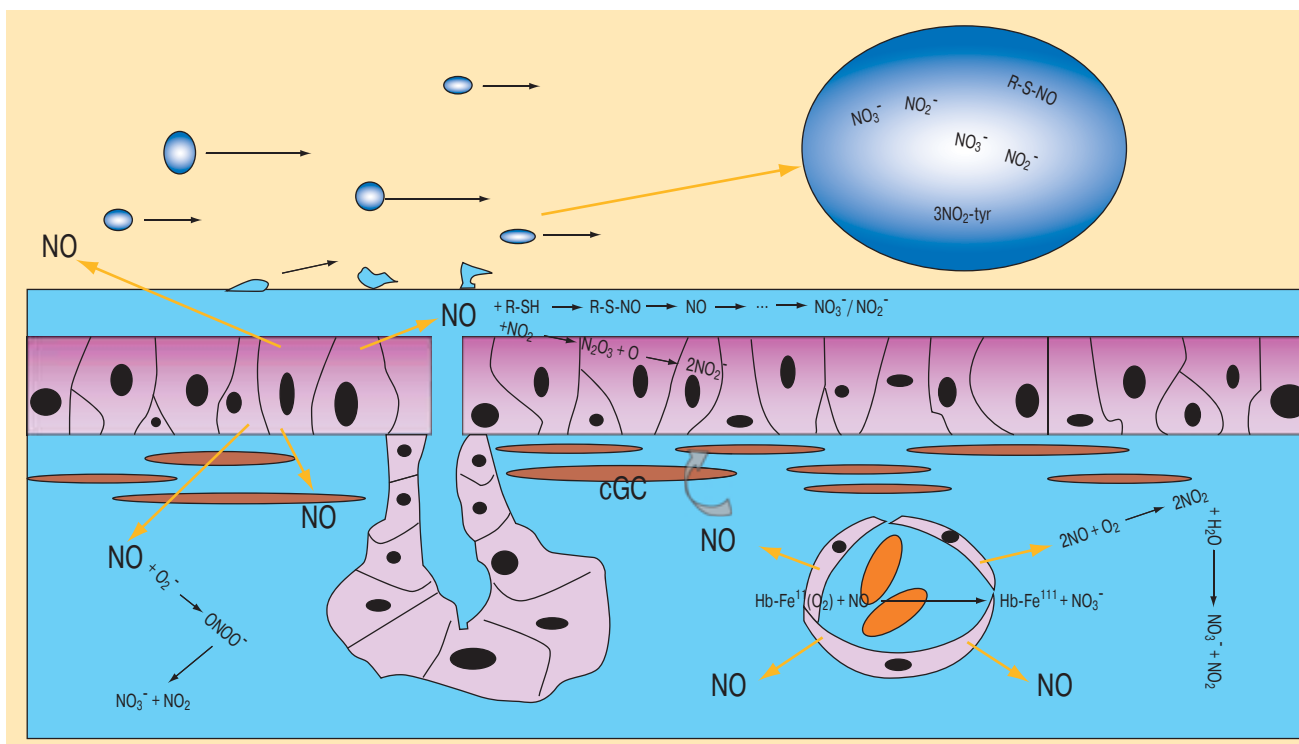


Рис. 6. Механизм переноса химических соединений диспергационными частицами

Важна и оценка газовой составляющей выдыхаемого воздуха, которая изучена достаточно хорошо. В первом приближении показано, что он состоит из кислорода, углекислого газа, паров воды, оксида азота (NO) и др.

Одним из значимых компонентов выдыхаемого воздуха являются пары воды. Так, в норме суммарное количество выделяемой воды составляет ~ 400 мл в сутки или 7 мл воды на 1 кг массы тела в сутки [11]. Ее концентрация в выдыхаемом воздухе – величина почти постоянная, мало зависящая от параметров окружающей среды [12]. Однако суммарный объем выделенной легкими из организма воды существенно варьируется в зависимости от окружающих условий – влажности вдыхаемого воздуха и индивидуального паттерна дыхания [13].

В работе *О.А.Яковлевой и др.* [14] была оценена гидробалластная функция легких по общему количеству КВВ, собранного у различных групп пациентов. Была показана зависимость измеряемого параметра от различных факторов:

- возраста (после 30 лет общая гидробалластная функция легких снижалась примерно на 20 % каждые 10 лет);
- физической нагрузки (потеря жидкости увеличивалась у здоровых и уменьшалась у практически здоровых с повышенной массой тела);
- наличия / отсутствия обструкции бронхов (при бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) объем экспиратов снижался на 60 %, в то время как при остром бронхите, острой пневмонии – на 25–35 % в сравнении с контролем).

Выявленные различия можно объяснить изменением проницаемости аэрогематического барьера за

счет процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений.

Состав КВВ как отражение состава выдыхаемого воздуха

Как уже упоминалось, КВВ получают путем охлаждения выдыхаемого воздуха, пропуская его через систему трубок. Охлаждение осуществляют обычно жидким или сухим льдом, реже жидким азотом (в зависимости от цели исследования) [15]. При температуре около 0 °С или небольшой отрицательной температуре из газовой фазы выдыхаемого воздуха конденсируются только пары воды, а аэрозольные частицы, попадая в них, сливаются и растворяются в образовавшейся жидкости. Соответственно, в КВВ находятся вещества, переносимые этими частицами, в том числе и нелетучие. При контакте образовавшейся жидкости с воздухом происходит растворение содержащихся в нем газов, согласно соответствующим коэффициентам растворения. Возможно и химическое взаимодействие реакционноспособных молекул в КВВ.

Ориентировочная скорость образования КВВ у здоровых людей составляет ~1 мл в 10 мин, однако общее его количество, помимо индивидуальных физиологических особенностей, связано и с эффективностью работы конденсирующего устройства. Так, у широко применяемого в настоящее время конденсора *EcoScreen* (*Erich Jaeger*, Германия) коэффициент полезного действия составляет 20–40 % в зависимости от паттерна дыхания. Чем больше минутная вентиляция легких, тем меньше эффективность работы аппарата [15], что, очевидно, связано

с уменьшением контакта выдыхаемого воздуха с охлаждающей поверхностью конденсатора при увеличении скорости выдоха.

Клинико-биохимические корреляции при исследовании КВВ

Хотя определить концентрацию некоторых веществ в КВВ довольно трудно, в настоящее время все чаще становятся предметом изучения содержащиеся в нем молекулы, в той или иной степени вовлеченные в воспалительные реакции. Воспаление — важный компонент развития большинства легочных патологий, и исследование таких молекул позволяет неинвазивно оценить состояние слизистой оболочки бронхального дерева. Концентрации в КВВ всех воспалительных молекул колеблются от микро- до наномолярных, а это, в свою очередь, требует использования высокочувствительных методик определения. Несмотря на высокую вариабельность исследуемых параметров в группах, увеличение выборок позволяет добиться статистически значимых различий между группами при таких заболеваниях, как БА, ХОБЛ, муковисцидоз.

Среди наиболее активно исследуемых молекул особое место занимают маркеры окислительного стресса — активные формы кислорода (АФК) и азота. Однако, учитывая особенности сбора КВВ, а именно продолжительность процедуры (10–20 мин) и возможное в течение этого времени изменение концентрации определяемых молекул, наиболее перспективны для исследования стабильные метаболиты кислорода и азота.

Среди АФК наиболее стабильной и хорошо изученной формой является пероксид водорода (H_2O_2). В живом организме он является продуктом дисмутации супероксид-анионного радикала ($O_2^{\cdot-}$). В биологических системах источниками таких радикалов служат реакции с участием ксантиноксидазы, митохондриальных и микросомальных цепей переноса электронов. Особенно велика концентрация H_2O_2 в очагах воспаления, поэтому изменение его содержания в биологических жидкостях является одним из маркеров наличия и течения воспаления [16]. Однако конечная концентрация H_2O_2 в той или иной ткани зависит от многих параметров. Так, содержание в организме любого вещества в данный момент времени складывается из скорости синтеза и скорости распада этого соединения (рис. 7). При образовании H_2O_2 в реакции дисмутации супероксида с участием супероксиддисмутазы (СОД) константа скорости реакции ниже, чем при взаимодействии супероксида и оксида азота (NO), что свидетельствует о конкуренции NO и СОД [17]. Поэтому в присутствии NO (по данным многих исследований, его содержание в очаге воспаления повышается) концентрация H_2O_2 в ткани может снижаться. Так, в работе *P.Latzin et al.* [18] выявлена отрицательная достоверная корреляция между уровнем атмосферного NO (а по сути — выдыхаемого NO) и содержанием H_2O_2 в КВВ у 102 здоровых детей. Присутствие в среде ме-

таллов с переменными валентностями, таких как железо, медь и марганец, также может уменьшать содержание H_2O_2 даже при высокой скорости его образования. Это связано с высокой скоростью распада H_2O_2 в реакции Фентона с образованием чрезвычайно реакционноспособного гидроксильного радикала [17].

Изменения в концентрации H_2O_2 могут наблюдаться и при изменении антиоксидантного статуса, а именно содержания в ткани каталазы, пероксидазы, пероксиредоксинов и других ферментов, имеющих высокое сродство к пероксиду водорода. Такая высокая зависимость от концентрации других молекул, присутствующих в среде, вызывает необходимость измерять наряду с пероксидом водорода целый ряд параметров: концентрацию ионов переменной валентности (железо, медь, марганец), уровень синтеза оксида азота (NO), антиоксидантный статус организма.

В настоящее время показана динамика изменения H_2O_2 в КВВ при многих патологиях респираторного тракта. В частности, при БА любой степени тяжести содержание H_2O_2 в КВВ повышается, коррелируя с увеличением количества эозинофилов в мокроте и усилением бронхиальной обструкции (снижением объема форсированного выдоха за 1-ю с), содержанием эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови [19, 20]. Значительное повышение содержания H_2O_2 в КВВ при средней и тяжелой БА может служить наиболее информативным маркером степени воспаления, в отличие от уровня NO в выдыхаемом воздухе, который очень сильно зависит от проводимой терапии (в частности, приема глюкокортикостероидов) [20]. Подтверждена возможность мониторинга течения БА в ходе проводимой терапии по уровню H_2O_2 в КВВ. При других воспалительных заболеваниях респираторного тракта, таких как ХОБЛ [21–23] и бронхоэктазы [24], также увеличивается содержание H_2O_2 в КВВ. У пациентов с пневмонией также было зарегистрировано увеличение концентрации H_2O_2 в КВВ, которое снижалось после выздоровления. Отмечена положительная достоверная корреляция между уровнем H_2O_2 и содержанием ТБК-активных продуктов (ТБК — тиобарбитуровая кислота) в КВВ в 1-й и 3-й дни

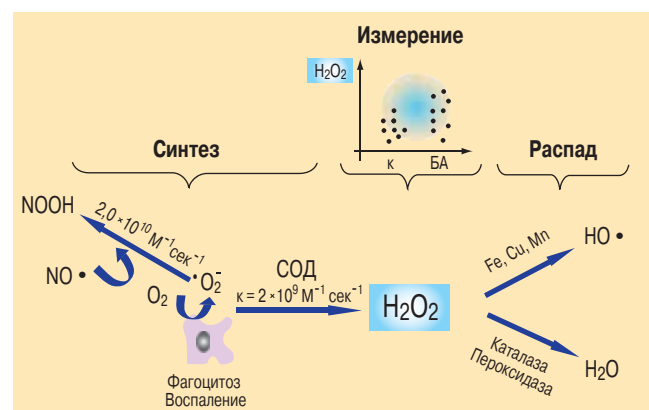


Рис. 7. Факторы, влияющие на концентрацию H_2O_2 в биологических жидкостях

течения болезни, а также между уровнем H_2O_2 в КВВ и концентрацией С-реактивного белка и уровнем лейкоцитов в крови на 1-й день. В ходе проводимой терапии выявлено снижение показателей окислительного стресса в КВВ [25].

Подобная динамика содержания H_2O_2 в КВВ при ряде указанных заболеваний может свидетельствовать об увеличении генерации супероксид-анионного радикала клетками, вовлеченными в процесс воспаления [26, 27], и / или о снижении антиоксидантной активности клеток и тканей при прогрессировании этих патологий. Однако в группе больных муковисцидозом в стадии ремиссии не обнаружено статистически значимого изменения указанного параметра в сравнении с группой практически здоровых [28].

Оксид азота (NO) — еще одна молекула, которая активно изучается в последнее десятилетие как специалистами в области фундаментальных наук, так и клиницистами. NO является радикалом и, как всякий радикал, проявляет высокую химическую активность. В настоящее время его содержание измеряется непосредственно в выдыхаемом воздухе в онлайн режиме [29] с помощью хемилюминесцентных газовых анализаторов.

В КВВ оценить продукцию NO в респираторном тракте возможно, определив его более стабильные метаболиты, такие как нитрат- и нитрит-анионы, 3-нитротирозин, нитрозотиолы. Нитрат- и нитрит-анионы являются наиболее стабильными из них. Процессы метаболизма NO и кислородных радикалов имеют сходные черты, оказывая взаимное влияние на концентрацию молекул. Поэтому одновременная оценка нескольких показателей молекулярного обмена в КВВ позволяет более объективно интерпретировать результаты.

Показано, что при БА любой степени тяжести общий уровень нитратов и нитритов в КВВ статистически значимо отличается от контроля. Отмечено возрастание уровня суммарной концентрации нитратов / нитритов в КВВ при обострении легкой БА, его снижение в ходе проводимой терапии и отсутствие статистически значимых различий между указанными параметрами у взрослых и детей [4].

Концентрация нитротирозина в КВВ увеличивается при легкой БА у пациентов, не получающих глюкокортикостероидов (ГКС), но снижается, по сравнению с контролем, при средней и тяжелой степенях заболевания в результате лечения ингаляционными ГКС. Уровень нитротирозина коррелирует с уровнем выдыхаемого NO только при легкой БА [30].

Уровень нитрозотиолов изучался у пациентов с БА легкой и средней тяжести. Отмечено его увеличение при БА средней степени тяжести, в сравнении с контролем, и легкой БА [31].

При ХОБЛ выявлено увеличение содержания в КВВ нитратов / нитритов и нитрозотиолов [1, 31].

При муковисцидозе в стадии ремиссии происходит повышение концентрации нитрит-аниона в КВВ [32], в отличие от содержания NO в выдыхаемом воздухе [33]. Так, в работе *W. Formanek et al.* [34]

показано увеличение содержания в мокроте больных муковисцидозом нитрат-аниона и нитротирозина при нормальном уровне NO в выдыхаемом воздухе. Отметим, что при усиленной продукции NO и супероксид-анионного радикала содержание NO в КВВ может не повышаться, т. к. константа реакции супероксида с NO выше, чем константа его реакции с СОД [13].

Среди медиаторов воспаления в КВВ, в первую очередь, обнаруживаются продукты метаболизма арахидоновой кислоты — эйкозаноиды [1]. Арахидоновая кислота образуется из фосфолипидов клеточных мембран при активации фосфолипаз А и С. Процессы активации этих фосфолипаз наиболее интенсивны при развитии воспаления, в т. ч. и аллергического. Существуют 2 пути метаболизма арахидоновой кислоты с образованием 2 основных классов биологически активных эйкозаноидов: простагландинов (PG) и лейкотриенов (LT). Их общими свойствами являются воздействие на сосудистую стенку и гладкие мышцы и хемотаксический эффект [35].

Такие LT, как C4, D4 и E4, образуются и выделяются в среду в течение 5–10 мин после активации тучных клеток и базофилов. LTC4 присутствует в среде 3–5 мин, превращаясь затем в LTD4, который преобладает в среде следующие 15 мин, медленно метаболизируясь в LTE4. LT последней группы являются медиаторами аллергических процессов, в частности медленной фазы бронхоспазма при БА [35]. Отмечено возрастание концентрации LTE4 в индуцированной мокроте у больных в ходе позднего ответа на аллерген, а также увеличение LTC4, D4, E4 в КВВ при БА любой степени тяжести [1]. *Z. Csoma et al.* [36], исследуя популяцию детей, обнаружили увеличение уровня LTВ4 при легкой персистирующей, среднетяжелой и тяжелой БА, в сравнении с контролем и легкой интермиттирующей БА.

Простагландины (PG) накапливаются в очаге воспаления позже LT, приблизительно через 6–24 ч после начала воспалительной реакции, и могут быть определены в КВВ. Существуют данные об увеличении PGE2 и PGF2- α в КВВ при ХОБЛ. При БА статистически значимое изменение уровней PG отсутствует, однако достоверно увеличивается концентрация тромбксана B2 [1].

Также в КВВ обнаружен целый ряд маркеров ПОЛ. Показано увеличение при ХОБЛ и БА уровня ТБК-активных продуктов, возрастание в ходе обострения БА концентрации малонового диальдегида (МДА) в КВВ и одновременное снижение содержания глутатиона [37]. Помимо МДА в КВВ обнаружены и другие альдегиды — гекса-, гепта-, нональдегиды [38].

Заключение

Таким образом, КВВ представляет собой биосреду, которая позволяет судить о составе ЖПЭБ и процессах в слизистой оболочке бронхов. Подтверждена возможность наблюдения за динамикой этих процессов.

Однако в настоящее время не выявлено маркеров, специфически дифференцирующих различные нозологические формы легочных патологий. Возможности определения маркеров затруднены из-за недостаточной чувствительности аппаратуры и / или отсутствия стандартных методик сбора и оценки состава КВВ.

Следовательно, несмотря на простоту процедуры сбора КВВ и на растущее количество работ, посвященных изучению данной субстанции, остается множество вопросов по интерпретации получаемых результатов. КВВ является достаточно сложной системой, химический состав которой зависит от целого ряда взаимосвязанных факторов. Цель данного обзора – обратить внимание специалистов на такую биосреду, как КВВ, и обозначить неразрешенные до настоящего времени вопросы его использования в диагностике заболеваний респираторного тракта и их мониторинге.

Литература

1. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002; 7 (1): 1–32.
2. Griese M., Noss J., von Bredow C. Protein pattern of exhaled breath condensate and saliva. *Proteomics* 2002; 2 (6): 690–696.
3. Ganas K., Loukides S., Papatheodorou G. et al. Total nitrite / nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *Respir. Med.* 2001; 95 (8): 649–654.
4. Запрудова Е.А. Изучение динамики метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей при атопии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
5. Effros R.M., Peterson B., Casaburi R. et al. Epithelial lining fluid solute concentrations in chronic obstructive lung disease patients and normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99 (4): 1286–1292.
6. Райс П. Аэрозоли. М.: Мир; 1987.
7. Гриппи М.А. Патофизиология легких. 3-е изд. М.: Изд-во "БИНОМ"; СПб.: Невский Диалект; 2001. 33.
8. Александров О.В., Добрынина О.В., Севрунова О.А. и др. О методе исследования легочного сурфактанта в конденсате паров выдыхаемого воздуха. *Тер. архив* 1992; 64 (10): 105–107.
9. Бюль Э.В., Фомич Л.Г., Серебровская И.А. Зависимость поверхностно-активных свойств конденсата выдыхаемого воздуха от глубины дыхания. Л.; 1988. 73–74.
10. Fairchild C.I., Stampfer J.F. Particle concentration in exhaled breath. *Am. Industr. Hyg. Assoc. J.* 1987; 48 (11): 948–949.
11. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. М.: Наука; 1998. 169–179.
12. Человек. Медико-биологические данные. Пер. с англ. М.: Медицина; 1976.
13. McCafferty J.B., Bradshaw T.A., Tate S. et al. Effects of breathing pattern and inspired air conditions on breath condensate volume, pH, nitrite, and protein concentration. *Thorax* 2004; 59: 694–698.
14. Яковлева О.А., Баяк Н.Ю., Зорин С.М. Патогенетическое значение конденсата выдыхаемого воздуха в патологии органов дыхания. В кн.: Нереспираторные функции легких: Сборник научных трудов ВНИИ пульмонологии. Л.; 1988. 67–70.
15. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы). *Пульмонология* 2002; 2: 57–65.
16. Итоги науки и техники. Сер.: Биофизика. М.; 1991; т. 29.
17. Millar T.M., Kanczler J.M., Bodamyali T. et al. Nitric oxide. Its generation, reactions and role in physiology. In: Tomasi A., Özben T., Skulachev V.P., eds. *Free radicals, nitric oxide, and inflammation: Molecular, biochemical, and clinical aspects.* Amsterdam: IOS Press; 2003. 71–88.
18. Latzin P., Griese M. Exhaled hydrogen peroxide, nitrite and nitric oxide in healthy children: decrease of hydrogen peroxide by atmospheric nitric oxide. *Eur. J. Med. Res.* 2002; 7 (8): 353–358.
19. Emelyanov A., Fedoseev G., Abulimity A. et al. Elevated concentrations of exhaled hydrogen peroxide in asthmatic patients. *Chest* 2001; 120 (4): 1136–1139.
20. Horvath I., Donnelly L., Kiss A., Kharitonov S. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1042–1046.
21. Ferreira I.M., Hazari S.M., Gutierrez C. et al. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (6): 1012–1015.
22. Dekhuijzen P.N., Aben K.K., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (3, pt. 1): 813–816.
23. van Beurden W.J., Dekhuijzen P.N., Harff G.A., Smeenk F.W. Variability of exhaled hydrogen peroxide in stable COPD patients and matched healthy controls. *Respiration* 2002; 69 (3): 211–216.
24. Loukides S., Horvath I., Wodehouse T. et al. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (3): 991–994.
25. Majewska E., Kasielski M., Luczynski R. et al. Elevated exhalation of hydrogen peroxide and thiobarbituric acid reactive substances in patients with community acquired pneumonia. *Respir. Med.* 2004; 98 (7): 669–676.
26. Szkuclarek U., Maria L., Kasielski M. et al. Exhaled hydrogen peroxide correlates with the release of reactive oxygen species by blood phagocytes in healthy subjects. *Respir. Med.* 2003; 97 (6): 718–725.
27. Antczak A., Nowak D., Bialasiewicz P., Kasielski M. Hydrogen peroxide in expired air condensate correlates positively with early steps of peripheral neutrophil activation in asthmatic patients. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 1999; 47 (2): 119–126.
28. Ho L.P., Faccenda J., Innes J.A., Greening A.P. Expired hydrogen peroxide in breath condensate of cystic fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (1): 103–106.
29. Вознесенский Н.А. Выдыхаемый оксид азота – биомаркер бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
30. Hanařawa T., Kharitonov S., Barnes P.J. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4): 1273–1276.
31. Corradi M., Montuschi P., Donnelly L.E. et al. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (4): 854–858.
32. Formanek W., Inci D., Lauener R.P. et al. Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (3): 487–491.

33. Ho L.P., Innes J.A., Greening A.P. Nitrite levels in breath condensate of patients with cystic fibrosis is elevated in contrast to exhaled nitric oxide Thorax 1998; 53: 680–684.
34. Formanek W., Inci D., Lauener R.P. et al. Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. Eur. Respir. J. 2002; 19 (3): 487–489.
35. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина; 1999.
36. Csoma Z., Kharitonov S.A., Balint B. et al. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166 (10): 1345–1349.
37. Corradi M., Folesani G., Andreoli R. et al. Aldehydes and glutathione in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167 (3): 395–399.
38. Corradi M., Rubinstein I., Andreoli R. et al. Aldehydes in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167 (10): 1380–1386.

Информация об авторах

Климанов Игорь Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., проф., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-64

Поступила 22.12.08

© Климанов И.А., Соодаева С.К., 2009

УДК 616.2-07:616.24-008.7-074