

S.A. KHARITONOV, P.J. BARNES

EXHALED BREATH ANALYSIS

Department of Thoracic Medicine, National Heart and Lung Institute, Imperial College School of Medicine, Royal Brompton Hospital, Dovehouse Street, London, UK

Nitric oxide (NO)

Exhaled NO is a useful and practical non-invasive marker, which is strongly related to airway inflammation [10, 11]. NO is generated by several cells in all areas of respiratory tract by NO synthase (NOS). Inducible NOS is activated by cytokines and is the major source of elevated NO in asthma. Exhaled NO has been standardized and validated against invasive assessment of inflammation by bronchoscopy [13] and induced sputum, and therefore reproducible and comparable between different centres.

Elevated exhaled and nasal NO levels correlate strongly with skin test scores, total IgE, and blood eosinophilia in atopic asthma, and exhaled NO may differentiate between healthy subjects with or without respiratory symptoms and patients with asthma and atopy. An addition of PC₂₀ makes NO/PC₂₀ combination a very specific test for allergic asthma. Therefore, exhaled NO measurements may be used for patient selection and asthma screening.

Exhaled NO may be used to monitor the effect of anti-inflammatory treatment in [17] and unstable asthma [18]. Exhaled NO levels may be increased before any significant deterioration in lung function, PC₂₀, or sputum eosinophils [9] and may serve as a "loss-of-control-marker" [10]. Exhaled NO is extremely sensitive to steroid treatment, and the reduction in NO may be seen within 6 hours after a single dose of nebulized steroids, or within 2–3 days following treatment with inhaled steroids [14, 17, 18, 29]. The levels of exhaled NO are higher in more severe adults and children with asthma, and are related to asthma symptoms and β_2 -agonists use in difficult severe asthma [24], and an improvement in FEV₁ including children [2]. A correlation between exhaled NO, sputum Eos and ECP, but not between NO and PC₂₀, is preserved in asthmatics treated with steroids [8], but is lost in asthmatics smokers.

Corticosteroids have no effect on exhaled NO in normals [28], but reduce NO in asthma (Table 1) and this reduction is more prominent in more severe disease [1, 2]. The onset of action of inhaled budesonide on exhaled NO is short (2–3 days) and dose-dependent [14] (Fig 2).

The short- and long-acting β_2 -agonists have no acute effect on exhaled NO [27], as they do not have any anti-inflammatory effect on chronic inflammation in asthma.

Pranlukast inhibites the rise in exhaled NO when the dose of inhaled corticosteroids is reduced, and montelukast rapidly reduces exhaled NO by 15–30 % [3] in children with asthma. This may reflect a reduced impact of inflammatory cytokines on iNOS.

NOS inhibitors by blocking NO synthase [29] may be important in management of severe steroid-resistant asthma. Inhaled prostaglandins E₂, which also down-regulates iNOS, decreased exhaled NO in asthma [16]. Potentially, the effect of immunosuppressants (cyclosporin and rapamycin), or cyclooxygenase inhibitors (ibuprofen), which are able to inhibit both iNOS and COX-2, may be studied by monitoring exhaled NO.

Оксид азота (NO)

Выдыхаемый NO — полезный и практически неинвазивный маркер, который тесно связан с воспалением дыхательных путей [10, 11]. NO генерируется несколькими типами клеток, расположенных на всем протяжении дыхательных путей NO-синтетазой (NOS). Индуцибельная NOS активируется цитокинами и становится главным источником повышенного NO при астме. Выдыхаемый NO был стандартизирован и утвержден как альтернатива инвазивной оценки воспаления при проведении бронхоскопии [13] и исследовании индуцированной мокроты, поскольку был воспроизводим и сравним в различных центрах.

Повышенный уровень выдыхаемого и назального NO в значительной степени коррелирует с результатами кожных проб, общим IgE и эозинофилами крови при атопической астме, и выдыхаемый NO может быть различным у здоровых субъектов с или без респираторных симптомов и пациентов с астмой и атопией. А комбинация с бронхопровокационными тестами (PC₂₀) делает NO/PC₂₀ очень специфическим тестом при аллергической астме. Таким образом, измерение выдыхаемого NO может применяться для отбора пациентов и скрининга астмы.

Выдыхаемый NO может применяться для мониторинга эффективности противовоспалительной терапии при стабильной [17] и нестабильной астме [18]. Уровень выдыхаемого NO может повышаться перед любым значительным ухудшением функции легких, при проведении бронхопровокационных тестов (PC₂₀), или эозинофилии мокроты [9] и может служить "маркером потери контроля" [10].

Содержание NO в выдыхаемом воздухе чрезвычайно чувствительно к лечению стероидами, и снижение NO может отмечаться уже на протяжении 6 часов после единственной дозы небулизированных стероидов или на протяжении 2–3 дней после лечения ингаляционными стероидами [14, 17, 18, 29]. Уровни выдыхаемого NO более высоки у взрослых и детей с тяжелой астмой, наблюдается их связь симптомами астмы и применением β_2 -агонистов при трудной тяжелой астме [24]. У астматиков, леченных стероидами, сохраняется корреляция между выдыхаемым NO, эозинофилией мокроты и ECP, но не между NO и PC₂₀ [8], но она утрачивается у курящих астматиков.

Кортикостероиды не оказывают никакого влияния на выдыхаемый NO у здоровых [28], но снижают NO при астме (Таблица 1), и это снижение более выражено при более тяжелом течении болезни [1, 2]. Воздействие ингалируемого будесонида на уровень выдыхаемого NO наступает быстро (на 2–3 день) и оно дозозависимо [14] (Рис. 2).

β_2 -агонисты короткого и длительного действия не оказывают влияния на выдыхаемый NO, поскольку они не обладают противовоспалительным действием на хроническое воспаление при астме.

Пранлукаст ингибирует повышение выдыхаемого NO при снижении дозы ингаляционных стероидов, и мон-

Exhaled NO levels in stable COPD [15] are lower than in either smoking or non-smoking asthmatics and are not different from normal subjects. This is due to the effect of tobacco smoking, which down-regulates NOS and reduces exhaled NO [15]. Patients with unstable COPD, however, have high NO levels [20], which may be explained by continuous neutrophilic inflammation and oxidative stress. Exhaled NO can be used to monitor COPD exacerbations.

Carbon monoxide (CO)

CO is a product of heme degradation by heme oxygenase (HO), reflects oxidative stress and can be measured by electrochemical CO sensors in exhaled air of adults, children and neonates. It is affected by active or passive smoking, but a cut-off level of 6 ppm effectively separates non-smokers from smokers. Despite of the early reports on elevated levels of exhaled CO in mild stable asthma we have found significantly elevated CO levels only in patients with severe asthma. This may reflect high level of oxidative stress and predominantly neutrophilic inflammation in these patients.

Considering the simplicity of CO measurements and portability of CO analysers, exhaled CO may be used monitoring of pediatric asthma. Children with persistent asthma despite treatment with steroids have elevated exhaled CO compared with those with infrequent episodic asthma [25]. We have found elevated CO levels in ex-smokers COPD patients suggesting the ongoing oxidative stress.

Hydrocarbons

Exhaled hydrocarbons, non-specific markers of lipid peroxidation, may help to estimate the magnitude of *in vivo* lipid peroxidation, and to monitor the effect of novel drugs with anti-oxidant properties. Ethane and pentane can be measured by gas chromatography from a single-breath sample, in which no pre-concentration is required [23], and are elevated in acute asthma [22] and in smokers [5].

Exhaled condensate

Exhaled breath condensate is collected by cooling or freezing of exhaled air. Abnormalities in condensate chemistry and exhaled markers reflect intrinsic abnormalities of the airway lining fluid caused by inflammation and oxidative stress and may be valuable means of monitoring of lung diseases. The collection takes 10–15 minutes of tidal breathing to obtain 1–3 ml of condensate and well tolerated by patients with severe airway obstruction and children. Exhaled condensate is analysed by gas chromatography (GC), or by immunoassays (ELISA).

H₂O₂

Activation of inflammatory cells result in an increased production of H₂O₂, which is increased in exhaled condensate in asthma and severe COPD [4].

Eicosanoids

Prostaglandins, thromboxane, isoprostanes and leukotrienes are derived from arachidonic acid and have potent pro-inflammatory properties. Their non-invasive analysis provides an opportunity to assess eicosanoids profile in asthma and COPD directly, and may be a better predictor of clinical efficacy of leukotriene antagonists, corticosteroids, or TXA₂ receptor antagonist than urine, serum, or invasive BAL.

Isoprostanes

Isoprostanes, products of arachidonic acid peroxidation, can be detected in exhaled breath condensate by ELISA, which is comparable to GC analysis, and reflect cellular effects of oxidative stress. We have found that 8-isoprostane levels were doubled in mild asthma to compare with normals, and in-

телукаст быстро понижает выдыхаемый NO на 15–30 % [3] у детей с астмой. Это может отражать уменьшение воздействия воспалительных цитокинов на iNOS.

Ингибиторы NOS, блокируя NO синтетазу [29], могут играть важную роль в управлении тяжелой стероид-резистентной астмой. Выдыхаемые простагландины E₂, которые также понижают iNOS, уменьшают выдыхаемый NO при астме [16]. Следовательно, путем мониторинга выдыхаемого NO можно изучать влияние иммунодепрессантов (циклоспорин и рапамицин), или ингибиторов циклооксигеназы (ибупрофен), которые могут ингибировать как iNOS, так и COX-2.

При стабильном ХОЗЛ уровень выдыхаемого NO ниже, чем как у курящих, так и не курящих астматиков и не отличается от такового у здоровых субъектов. Это объясняется тем, что табакокурение понижает регуляцию NOS и снижает уровень NO [15]. Однако у пациентов с нестабильным ХОЗЛ отмечается высокий уровень NO [20], что можно объяснить длительным нейтрофильным воспалением и оксидантным стрессом. Выдыхаемый NO может быть маркером обострения ХОЗЛ.

Оксид углерода

CO — продукт разрушения гема оксигеназой гема (HO) — отражает оксидантный стресс и может быть измерен электрохимическими датчиками CO в выдыхаемом воздухе у взрослых, детей и новорожденных. На него влияет активное и пассивное курение, но его уровень в 6 ppm отделяет курящих от некурящих. Ранее были данные про повышенные уровни выдыхаемого CO при легкой стабильной астме, мы же определили значительно повышенные уровни CO только у пациентов с тяжелой астмой. Это может отражать высокий уровень оксидантного стресса и преимущественно нейтрофильный характер воспаления у этих пациентов.

Учитывая простоту измерения CO и портативность анализаторов CO, выдыхаемый CO может применяться в мониторинге астмы у детей. У детей с персистирующей астмой, несмотря на лечение стероидами, наблюдается более высокое содержание CO в выдыхаемом воздухе, по сравнению с теми, у кого эпизоды астмы не частые [25]. Мы определили повышенные уровни CO у бросивших курить пациентов с ХОЗЛ, что предполагает продолжение у них оксидантного стресса.

Углеводороды

Выдыхаемые углеводороды, неспецифические маркеры перекисного окисления липидов, могут помочь в оценке перекисного окисления липидов “*in vivo*”, и в мониторинге эффективности новых лекарственных средств с антиоксидантными свойствами. Этан и пентан могут быть измерены при помощи газовой хроматографии в образце единичного выдоха, при которой не требуется никакая пред-концентрация [23], и их содержание повышено при острой астме [22] и у курильщиков [5].

Выдыхаемый конденсат

Выдыхаемый конденсат собирается путем охлаждения или замораживания выдыхаемого воздуха. Отклонения от нормы в биохимических параметрах конденсата и выдыхаемых маркерах отражают внутренние отклонения в жидкости, выстилающей дыхательные пути, вызванные воспалением и оксидантным стрессом и могут служить ценным показателем в мониторинге заболеваний легких. 1–3 мл конденсата можно получить при спокойном дыха-

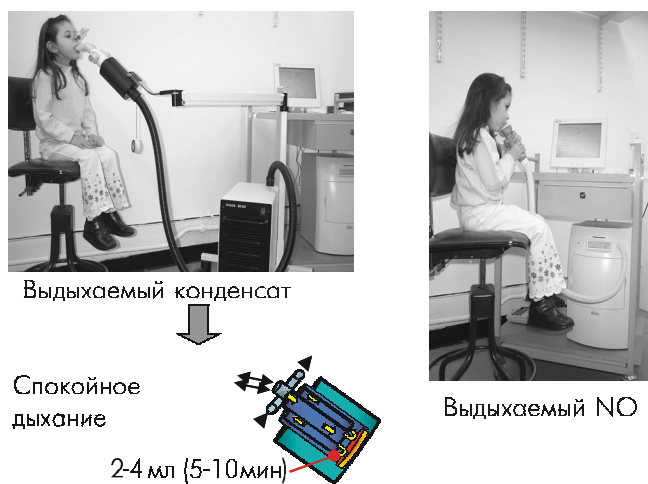


Fig 1. Exhaled gases and condensate measurements.

creased by 3-fold in severe asthma irrespective of corticosteroids [21]. Lack of the effect of corticosteroids on 8-isoprostane is most likely due to their ineffectiveness at inhibiting oxidative stress. It makes isoprostane a good marker of oxidative stress in moderate/severe asthma. We have found that the concentration of 8-isoprostane is also increased in normal cigarette smokers, but to a much greater extent in COPD patients.

Prostaglandins

An increased expression of COX-2 leads to high levels of prostaglandins (PG) and thromboxane (TxB) in asthma and COPD. We have demonstrated that PGE₂ and PGF_{2α} are markedly increased in exhaled condensate of patients with COPD, but not in asthma. In contrast, TxB₂ is increased in asthma but undetectable in either normal subjects or patients with COPD. Exhaled prostaglandins and thromboxanes may be useful markers to monitor the effects of TXA₂ receptor antagonist and phosphodiesterase inhibitors in asthma and COPD.

Leukotrienes

Leukotrienes (lipid mediators derived from arachidonic acid via the 5-lipoxygenase pathway) are potent pro-inflammatory mediators in asthma and COPD. We have demonstrated further elevation of LTE₄, LTC₄, LTD₄ in exhaled condensate during the late asthmatic response to allergen challenge, and

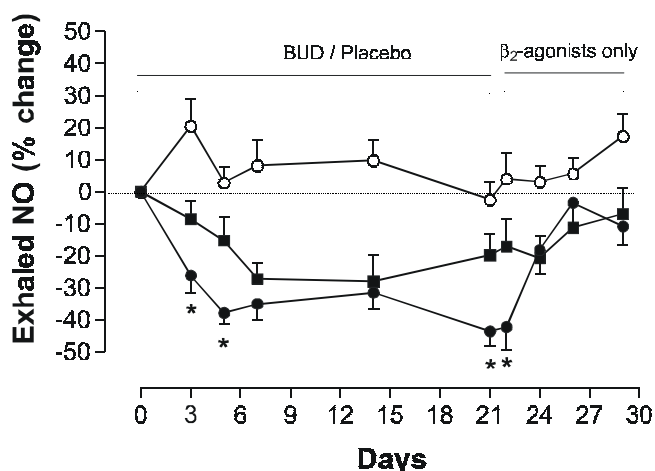


Fig 2. The effect of inhaled budesonide (BUD) on exhaled nitric oxide (NO) in mild asthmatic patients.

Mean values ± SEM in patients treated with 400 mg BUD (●) or 100 mg BUD (■) or placebo (○). Level of significance of difference between 400 mg BUD and 100 mg BUD: * = p < 0.05.

ни на протяжении 10–15 минут, процедура хорошо переносится как пациентами с выраженной бронхообструкцией, так и детьми. Выдыхаемый конденсат анализируется хроматографически (GC), или при помощи иммунологических анализов (ELISA).

H₂O₂

Активация воспалительных клеток приводит к увеличенной продукции H₂O₂, и ее содержание возрастает при астме и тяжелом ХОЗЛ [4].

Эйкозаноиды

Простагландины, тромбоксаны, изопростаны и лейкотриены являются дериватами арахидоновой кислоты и обладают мощными провоспалительными свойствами. Их неинвазивный анализ дает возможность непосредственно оценить профиль эйкозаноидов при астме и ХОЗЛ, и может быть лучшим предиктором клинической эффективности антагонистов лейкотриенов, кортикостероидов, или агонистов TXA₂-рецепторов, чем моча, сыворотка или инвазивный агрессивный БАЛ.

Изопростаны

Изопростаны, продукты перекисного окисления арахидоновой кислоты, могут быть обнаружены в конденсате выдыхаемого воздуха при проведении ELISA, что сопоставимо с анализом на газовом хроматографе, и отражают влияние оксидантного стресса на клетки. Мы определили, что уровень 8-изопростана был в 2 раза выше при легкой астме по сравнению со здоровыми, и возрастал до 3-х раз при тяжелой кортикостероид-резистентной астме [21]. Недостаточность влияния кортикостероидов на 8-изопростаны происходит, вероятно, вследствие того, что они неэффективны при ингибировании оксидантного стресса. Это делает изопростан хорошим маркером оксидантного стресса при умеренной/тяжелой астме. Мы определили, что концентрация 8-изопростана увеличивается также у здоровых курцов, но в значительно большей степени и у больных ХОЗЛ.

Простагландины

Увеличенная экспрессия COX-2 приводит к высоким уровням простагландинов (PG) и тромбоксанов (TxB) при астме и ХОЗЛ. Мы показали, что содержание PGE₂ и PGF_{2α} заметно повышено в выдыхаемом конденсате больных с ХОЗЛ, но не при астме. Напротив, TxB₂ увеличен при астме, но не обнаруживается ни у здоровых субъектов, ни у больных с ХОЗЛ. Выдыхаемые простагландины и тромбоксаны могут быть полезными маркерами для контроля эффективности антагонистов TXA₂-рецепторов и ингибиторов фосфодиэстеразы при астме и ХОЗЛ.

Лейкотриены

Лейкотриены (медиаторы липидов, полученные из арахидоновой кислоты через 5-липооксигеназный путь) — мощные провоспалительные медиаторы при астме и ХОЗЛ. Мы продемонстрировали дальнейшее повышение LTE₄, LTC₄, LTD₄ в выдыхаемом конденсате во время позднего астматического ответа на воздействие аллергена, и ухудшение симптомов астмы и функции легких у больных при обострениях были связаны с увеличением лейкотриенов и нитротирозина в конденсате. Заметно повышенные уровни выдыхаемого LTB₄ были отмечены и при астме, и при ХОЗЛ, тогда как LTE₄ был увеличен только при астме.

Table 1

Effect of corticosteroids on exhaled NO

Drugs	Magnitude	Time after IS treatment	Reference
Normal subjects			
*Pred 30 µg/day, 3 days	No effect		(Yates et al., 1995)
Asthma			
*BUD 1600 µg/day (Mild)	↓ 30 %	7 days	(Kharitonov et al., 1996b)
*BUD 100 µg/day (Mild)	↓ 29 %	28 days	(Jatakanon et al., 1999)
BUD 400 µg/day	↓ 50 %	28 days	
*Pred 30 µg/day, 3 days (Mild)	↓ 22 %	72 h	(Yates et al., 1995)
Pred + IS (Severe)	↓ 40 %	48 h	(Massaro et al., 1995)
Pred 1 µg/kg, 5 days (Severe)	↓ 46 %	5 days	(Baraldi et al., 1997)
Pred 1 µg/kg, 5 days (Moderate)	↓ 52 %	5 days	(Baraldi et al., 1999)
FP 1000 µg/day, 4 weeks	↓ 76 %	2 weeks	(van Rensen et al., 1999)
*BUD 100 µg/day (Mild)	No change	3 days	(Kharitonov et al., 2000)
BUD 400 µg/day	↓ 26 %	3 days	

BUD: budesonide; FR: fluticasone; Pred: prednisolone; IS: inhaled steroids; ↓: decrease; ↑: increase; *: placebo-controlled randomized trial

the worsening of asthma symptoms and lung function in patients with exacerbations was associated with the increase of leukotrienes and nitrotyrosine in condensate. Markedly elevated levels of exhaled LTB₄ were seen in both asthma and COPD, whereas LTE₄ was increased only in asthma.

Oxynitrogen intermediates

Low levels of exhaled S-nitrosothiols, naturally occurring bronchodilators, have been found in asthmatic children with respiratory failure. We have shown S-nitrosothiols were reduced after 3 weeks of treatment with 400 mg, but not 100 mg of budesonide [14]. In contrast, there was a rapid and dose-dependent reduction in nitrite/nitrate (NO₂⁻/NO₃⁻) in the same mild asthmatics, suggesting that NO₂⁻/NO₃⁻ are more sensitive to anti-inflammatory treatment. Increased levels of nitrotyrosine correlated with asthma symptoms during steroid withdrawal in moderate asthma, suggesting that exhaled nitrotyrosine may predict asthma deterioration caused by inflammation. Chronic oxidative stress presented to the lung by cigarette smoke may increase decomposition of nitrosothiols, explaining elevated exhaled S-nitrosothiols in healthy smokers, which were related to their smoking history.

Cytokines and lipids

Measurement and identification of proteins in exhaled condensate is still controversial. Higher concentrations of total protein in exhaled condensate have been found in young smokers v.s. non-smokers, whilst the levels of IL-1β and TNF-α were not different. We have found that IL-8 levels in exhaled condensate were only mildly elevated in stable cystic fibrosis (CF), but were 2 fold higher in unstable CF patients compared with normal subjects (Balint et al., unpublished observation). Primary (diene conjugates) and secondary (ketodienes) products of lipid peroxidation are increased in exhaled condensate and in bronchial biopsies samples from patients with COPD and chronic bronchitis compare with normal subjects [6]. Potentially, these approaches may be of a considerable interest.

Conclusions

Accurate assessment of airway inflammation and oxidative stress is important to the clinical management of a variety of pulmonary conditions, including asthma and COPD. It may allow the clinician to monitor the progression of the disease and to assess the efficacy of anti-inflammatory or antioxidant treatment.

Промежуточные продукты оксинитрогенов

Низкие уровни выдыхаемых S-нитросотиолов, естественных бронходилататоров, были определены у детей-астматиков с дыхательной недостаточностью. Мы показали, что S-нитросотиолы были снижены после 3 недель лечения 400 мкг, но не 100 мкг будесонида [14]. Напротив, наблюдалось быстрое и дозозависимое уменьшение содержания нитрита / нитрата (NO₂⁻/NO₃⁻) у тех же самых больных легкой астмой, и можно предположить, что NO₂⁻/NO₃⁻ являются более чувствительными к противовоспалительной терапии. Увеличенное содержание нитротирозина коррелировало с симптомами астмы во время отмены стероидов при умеренной астме, предполагая, что выдыхаемый нитротирозин может быть предиктором ухудшения астмы, вызванного воспалением. Хронический оксидантный стресс, который существует в легких при курении, может увеличивать распад нитросотиолов, объясняя повышение S-нитросотиолов у здоровых курильщиков со стажем курения.

Цитокины и липиды

Измерение и идентификация белков в выдыхаемом конденсате все еще спорны. Более высокие концентрации общего белка в выдыхаемом конденсате были определены у молодых курильщиков по сравнению с некурящими, тогда как уровни IL-1β и TNF-α не различались. Мы определили, что уровни IL-8 в выдыхаемом конденсате были только несколько повышены при стабильном муковисцидозе (CF), но были в 2 раза выше у нестабильных пациентов с муковисцидозом по сравнению со здоровыми субъектами (Balint и другие., неопубликованное наблюдение). Содержание первичных (диеновые соединения) и вторичных (кетодиены) продуктов перекисного окисления липидов увеличено в выдыхаемом конденсате и в материале, полученном при биопсии бронхов, полученном от больных ХОЗЛ и хроническим бронхитом по сравнению со здоровыми субъектами [6]. Возможно, эти подходы могут представлять значительный интерес.

Заключение

Точная оценка воспаления дыхательных путей и оксидантного стресса важны для клинического управления различных состояний легких, включая астму и ХОЗЛ. Это может дать возможность клиницистам мониторировать прогрессирование заболевания и оценить эффективность противовоспалительного или антиоксидантного лечения.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Corticosteroids* decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma / E. Baraldi, N.M. Azzolin, S. Zanconato et al. // *J. Pediatr.* – 1997. – Vol. 131. – P. 381–385.
2. *Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children* / E. Baraldi, C. Dario, R. Ongaro // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 1284–1288.
3. *Bisgaard H., Loland J., Oj A.* NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 1227–1231.
4. *Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease* / P.N. Dekhuijzen, K.K. Aben, I. Dekker et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 813–816.
5. *Habib M.P., Clements N.C., Garewal H.S.* Cigarette smoking and ethane exhalation in humans // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1995. – Vol. 151. – P. 1368–1372.
6. *Lipid peroxidation processes in chronic bronchitis* / G.L. Ignatova, I.A. Volchegorskii, E.G. Volkova et al. // *Ter. Arkh.* 1998. – Vol. 70, P. 36–37.
7. *Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma* / A. Jatakanon, A. Kharitonov, S. Lim et al // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54. – P. 108–114.
8. *An inhaled steroid improves markers of airway inflammation in patients with mild asthma* / A. Jatakanon, A. Lim, K F Chung et al. // *European Respiratory Journal.* – 1998 – Vol. 12. – P. 1084–1088.
9. *Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control* / Jatakanon A., Lim S., Barnes P.J. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 64–72.
10. *Kharitonov S.A.* Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in asthma // *European Respiratory Journal.* – 1999. – Vol. 9. – P. 212–218.
11. *Kharitonov S.A.* Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in respiratory diseases other than asthma // *European Respiratory Journal.* – 1999. – Vol. 9. – P. 223–226.
12. *Kharitonov S.A., P.J. Barnes.* Exhaled markers of pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1693–1722.
13. *The elevated level of exhaled nitric oxide in asthmatic patients is mainly derived from the lower respiratory tract* / S.A. Kharitonov, F.K. Chung, D.J. Evans // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 1773–1780.
14. *Dose-dependent onset and duration of action of 100/400 mcg budesonide on exhaled nitric oxide and related changes in other potential markers of airway inflammation in mild asthma* / S.A. Kharitonov, L.E. Donnelly, M. Corradi et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1996. – Vol. 161. – P. A186.
15. *Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide* / S.A. Kharitonov, R.A. Robbins, D.H. Yates et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1995. – Vol. 152. – P. 609–612.
16. *Prostaglandins E₂ and F_{2α}* reduce exhaled nitric oxide in normal and asthmatic subjects irrespective of airway calibre changes / S.A. Kharitonov, M.A. Sapienza, P.J. Barnes et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1998. – Vol. 158. P. 1374–1378.
17. *Kharitonov S.A., Yates D.H., Barnes P.J.* Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 454–457.
18. *Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients* / S.A. Kharitonov, D.H. Yates, K.F. Chung et al. // *European Respiratory Journal.* – 1996. – Vol. 9. – P. 196–201.
19. *Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma* / A.F. Massaro, B. Gaston, D. Kita et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1995. – Vol. 152. – P. 800–803.
20. *Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease* / W. Maziak, S. Loukides, S.V. Culpitt et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 998–1002.
21. *Montuschi P, M Corradi, G Ciabattani, J Nightingale, S A Kharitonov, P J Barnes, 1999, Increased 8-Isoprostane, a Marker of Oxidative Stress, in Exhaled Condensate of Asthma Patients: Am. J. Respir. Crit. Care. Med., v. 160, p. 216–220.*
22. *Exhaled pentane levels in acute asthma* / C.O. Olopade, M. Zakkar, W.I. Swedler // *Chest.* – 1997. – Vol. 111. – P. 862–865.
23. *Exhaled ethane is elevated in cystic fibrosis and correlates with CO levels and airway obstruction* / P. Paredi, S.A. Kharitonov, D. Leak et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 1247–1251.
24. *Exhaled NO is elevated in difficult asthma and correlates with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids* / R.G. Stirling, S.A. Kharitonov, D. Campbell et al. // *Thorax.* – 1998. – Vol. 53. P. 1030–1034.
25. *Exhaled carbon monoxide in childhood asthma* / C.G. Uasuf, A. Jatakanon, A. James // *J. Pediatr.* – 1999. – Vol. 135. – P. 569–574.
26. *Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma* / E.L. van Rensen, K.C. Straathof, M.A. Veselic-Charvat // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54. – P. 403–408.
27. *Yates D.H., Kharitonov S.A., Barnes P.J.* Effect of short- and long-acting inhaled beta2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients // *European Respiratory Journal.* – 1995. – Vol. 10. – P. 1483–1488.
28. *Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide* / D.H. Yates, S.A. Kharitonov, R.A. Robbins // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1995. – Vol. 152. – P. 892–896.
29. *Endogenous nitric oxide is decreased in asthmatic patients by an inhibitor of inducible nitric oxide synthase* / D.H. Yates, S.A. Kharitonov, P.S. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 247–250.

АНАЛІЗ ВИДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА

С.А. ХАРИТОНОВ, П. БАРНС

Резюме

Как у взрослых, так и у детей в выдыхаемом воздухе определяются некоторые газы, такие как оксид азота (NO), монооксид углерода (CO), углеводороды. Ранее, в выдыхаемом воздухе и конденсате были обнаружены нелетучие маркеры и медиаторы (перекись водорода, изопростаны, лейкотриены, простагландины, цитокины, продукты перекисного окисления липидов, нитриты / нитраты, S-нитросотиолы, нитротирозины). Эти выдыхаемые маркеры можно использовать для мониторинга воспаления дыхательных путей и оксидантного стресса при астме и ХОЗЛ, а также при лечении кортикостероидами, антагонистами лейкотриенов, антиоксидантами и т.д.

EXHALED BREATH ANALYSIS

S.A. KHARITONOV, P.J. BARNES

Summary

Several gases, such as nitric oxide (NO), carbon monoxide (CO), hydrocarbons have been measured in exhaled air in adults and children. More recently, non-volatile markers and mediators (hydrogen peroxide, isoprostanes, leukotrienes, prostaglandins, cytokines, products of lipid peroxidation, nitrite/nitrate, S-nitrosothiols, nitrotyrosine) have been detected in exhaled air and condensate. There is a strong rationale to use these exhaled markers to monitor airway inflammation and oxidative stress in asthma and COPD, as well as during treatment with corticosteroids, leukotriene antagonists, antioxidants and novel therapies.