

УДК 16.248-053.2: 616.233-002.2-08

ПОКАЗНИКИ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЕННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ЗА АЛЬТЕРНАТИВНОГО ХАРАКТЕРУ АЦЕТИЛЮВАННЯ

Т.М. Білоус

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

Activity index of airway inflammation in children with bronchial asthma with the alternative character of acetylation

Bilous T.M.

State Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Objective. To identify indicators of expired breath condensate in school children with asthma, according to acetylation phenotype.

Material and methods. There were examined 120 children with bronchial asthma on the basis of pulmo-allergological department of Regional Children's Clinical Hospital (Chernivtsi). The acetylation status took as the forming group sign: the first (I) group consisted of 58 patients with a slow type of acetylation, the second (II) clinical group formed 62 children with fast acetylation phenotype.

Results. It was found that the average level of nitric oxide metabolites in expired breath condensate was $44,4 \pm 3,95$ mmol/l in children with a slow type of acetylation, in patients of the comparison group it was $46,4 \pm 4,99$ mmol/l ($p > 0,05$). It revealed more intensive processes of oxidative modification of proteins in children with fast type of acetylation compared to patients with slow acetylation type: the content of total protein in patients of II group of less than 3.4 mmol/g of protein was determined in 52.2% of the children of the comparison group. Only in 39.3% of cases, the content of aldehyde- and ketodinitrophenylhydrazones main character more than 53.5 mg/g of protein was observed in only 22.2% of patients in I group and in 38.9% of patients of II group observation ($p < 0.05$). Revealed the tendency to low and high proteins breakdown. Thus, the level of proteolytic activity by lysis of azoalbumen 0.52 ml/h or more twice as much (in 63.6% of cases) was detected in patients in I group with respect to the comparison group of patients (36.6% of cases), and the rate of proteolytic activity by lysis of azocasein more than 1.27 ml/hr in patients in I group was registered in 72.7% of cases, and in the II group – in 36.3% of the children ($p < 0.05$). At the same time, the number of patients with indicators for proteolytic activity by lysis of azokol in expired breath condensate (> 0.24 ml/h) was 27.3% among the patients of the I group and 54.5% of cases among the children of II group ($p < 0.05$).

Conclusions. Thus, in children with asthma, high proteolytic activity take place in the case of slow type of acetylation in expired breath condensate, and activation of oxidative modification of proteins are in the case of rapid acetylation phenotype. It is indicate of multidirectionality of inflammatory processes in certain acetylation status.

Key words: children, bronchial asthma, acetylation.

Показатели активности воспаления дыхательных путей у детей, больных бронхиальной астмой с альтернативным характером ацетилирования**Белоус Т.М.****ВДНЗУ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина****Цель исследования.** Определить показатели конденсата выдыхаемого воздуха у детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой, в зависимости от ацетиляторного фенотипа.**Материал и методы.** На базе пульмоаллергологического отделения областной детской клинической больницы (г. Черновцы) обследовано 120 детей, больных бронхиальной астмой. Группоформирующим признаком считали ацетиляторный статус: в первую (I) группу вошло 58 пациентов с медленным типом ацетилирования, во вторую (II) клиническую группу сформировали 62 ребенка с быстрым ацетиляторным фенотипом.**Результаты.** Установлено, что у детей с медленным типом ацетилирования уровень метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха в среднем $44,4 \pm 3,95$ мкмоль/л, у пациентов группы сравнения – $46,4 \pm 4,99$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Выявлено более интенсивные процессы окислительной модификации белков у детей с быстрым типом ацетилирования по сравнению с пациентами с медленным ацетиляторным типом: содержание общего белка у больных II группы менее 3,4 ммоль/г белка определялся в 52,2% случаев, у детей группы сравнения – только в 39,3% наблюдений, содержащее альдегид- и кетодинитрофенилгидразонов основного характера более 53,5 ммоль/г белка отмечается лишь у 22,2% больных I группы и у 38,9% пациентов II группы наблюдения ($p < 0,05$). Выявлено склонность и к распаду низко- и высокомолекулярных протеинов: так, показатель протеолитической активности за лизисом азоальбумина 0,52 мл/ч и более, в два раза чаще (63,6% наблюдений) регистрировался у больных I группы относительно пациентов группы сравнения (36,6% случаев), а показатель протеолитической активности за лизисом азоказеина больше 1,27 мл/ч у больных I группы регистрировался в 72,7% наблюдений, а во II группе - у 36,3% детей ($p < 0,05$). В то же время, количество пациентов с показателями протеолитической активности за лизисом азокола в конденсате $> 0,24$ мл/ч составила 27,3% среди лиц I группы и 54,5% наблюдений среди детей II группы ($p < 0,05$).**Выводы.** Таким образом, у детей, больных бронхиальной астмой, при наличии медленного типа ацетилирования в конденсате выдыхаемого воздуха происходит более высокая протеолитическая активность, а при быстром ацетиляторном фенотипе – активация окислительной модификации белков, что свидетельствует о разнонаправленности воспалительных процессов при определенном ацетиляторном статусе.**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, ацетилирование.**Адреса для корреспонденції:****Білоус Тетяна Михайлівна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України

«Буковинський державний медичний університет», 58004, м. Чернівці, вул. Оршівська, буд. 2 А, +380502213516, tanja.vorotnjak@gmail.com

Вступ. Бронхіальна астма (БА) вважається хронічним захворюванням дихальних шляхів і наразі є серйозною проблемою охорони здоров'я, оскільки поширеність цього захворювання з роками лише збільшується, особливо серед дітей [1]. Водночас, активність запального процесу бронхів нерідко не відповідає клінічній картині захворювання, зокрема, за різних клінічних фенотипів бронхіальної астми, а саме внаслідок можливості дослідження біомаркерів конденсату видихуваного повітря можна досліджувати інтенсивність запалення дихальних шляхів, проводити моніторинг контролю над захворюванням та обирати тактику подальшого базисного протизапального лікування [2, 3].

Конденсат видихуваного повітря (КВП) містить тисячі летких та нелетких сполук, які виділяються з дихальних шляхів при диханні, хоча утворення кількості КВП залежить від багатьох аспектів, зокрема, швидкості потоку видихуваного повітря, поверхневого натягу, метаболізму й захворювань пацієнта. Слід зазначити, що в КВП можна досліджувати рівень фосфоліпідів, протеїнів, рН, активність окремих ферментів, наявність мікроорганізмів тощо [4-6]. Окремі дослідження показали тісний зв'язок тяжкості перебігу БА з показниками конденсату видихуваного повітря, зокрема, вмістом лейкотрієнів [7], простагландинів і монооксиду вуглецю [8], ізопростанів [9], що показує можливість діагностики запального процесу бронхів неінвазивним шляхом. Також виявлено, що вміст оксиду азоту в КВП збільшується при БА, порівняно із здоровими дітьми, при чому підвищується при загостренні БА та зменшується під впливом базисної терапії ГКС [10-11]. Ряд дослідників, використовуючи даний тест, особливо у поєднанні з показниками ГСБ, як клінічний орієнтир у процесі лікування БА, досягли вищого рівня контролю при нижчих дозах ГКС [12]. Всупереч даним результатам, існують відомості про те, що орієнтир на вміст метаболітів оксиду азоту у видихуваному повітрі не призводить до суттєвого покращення контролю над БА або зниження кумулятивної дози кортикостероїдів [13]. При вивченні інтенсивності запалення дихальних шляхів у КВП досліджують також рівень білкових сполук, зокрема, протеолітичних пептидів, альбуміну, продуктів окислювальної модифікації білків тощо, вміст яких підвищується при загостренні бронхіальної астми, хоча у літературі майже немає таких робіт з точки зору ацетиляторного фенотипу пацієнтів.

Останнім часом набуває поширення метаболомічний метод вивчення активності запального процесу, який за допомогою сучасних спектроскопічних методик визначає метаболічний і патофізіологічний стан дихальних шляхів [14]. Так, зазначено, що при бронхіальній астмі ліпіди і стероли метаболізуються у фосфатидилхоліні, дигліцериди і тригліцериди, зменшується рівень вуглеводів, збільшується рівень лактату, малату, креатиніну, причому навіть після базисного лікування глюкокорти-

костероїдами рівень лактату і малату не зменшується [15]. Таким чином, не зважаючи на численні дослідження показників конденсату видихуваного повітря, дані щодо активності запалення дихальних шляхів за різного ацетиляторного фенотипу та їх взаємозв'язок залишаються суперечливими та невизначеними в дитячій популяції.

Мета дослідження: визначити показники конденсату видихуваного повітря у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, залежно від ацетиляторного фенотипу.

Матеріал та методи. На базі пульмоалергологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці) обстежено 120 дітей, хворих на бронхіальну астму. Групоформувальною ознакою вважали ацетиляторний статус: до першої (I) групи увійшло 58 пацієнтів з повільним типом ацетилювання (середній вік - $13,3 \pm 0,38$ років, 65,5% хлопчиків, 39,7% міських мешканців), другу (II) клінічну групу сформували 62 дитини зі швидким ацетиляторним фенотипом (середній вік $12,3 \pm 0,38$ років, 67,7% хлопчиків, 37,1% міських мешканців), $p > 0,05$. Відсутність вірогідних відмінностей за статтю, віком, місцем проживання свідчила про співставимість сформованих клінічних груп порівняння.

Конденсат видихуваного повітря отримували у кількості 1,5-2 мл у позанападному періоді за допомогою власноруч спроектованого конденсора. У конденсаті видихуваного повітря визначали наступні біохімічні показники: вміст загального білка за методом Lowry O.H.; вміст альдегід- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгідразонів основного та нейтрального характеру за методикою Дубініної О.Є. та співавт.; протеолітичну активність за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену за Веремеєнко К.Н. та співавт.; сумарну, ферментативну та неферментативну фібринолітичну активність за методикою Кухарчука О.Л.; вміст метаболітів оксиду азоту за Ємченко Н.Л. та співавт. (1994) у модифікації Гоженко О.І. (2002).

Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA 6.0» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Отримані результати дослідження аналізувалися за допомогою методів біостатистики та клінічної епідеміології, а також програми «STATISTICA 7.0» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows для персонального комп'ютера з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для оцінки взаємного впливу основних чинників розвитку запалення бронхів при БА, тяжкості перебігу захворювання та його прогнозу використовували кореляційний аналіз.

Результати. Враховуючи, що маркером активності запалення при БА вважають оксид азоту, проаналізовано вміст його метаболітів у конденсаті видихуваного повітря (КВП) дітей, залежно від їх ацетиляторного статусу. Так, в обстежених дітей із повільним типом ацетилю-

вання рівень метаболітів монооксиду нітрогену в КВП у середньому становив $44,4 \pm 3,95$ мкмоль/л, у пацієнтів групи порівняння – $46,4 \pm 4,99$ мкмоль/л ($p > 0,05$).

Беручи до уваги, що у дітей при загостренні БА внаслідок надлишкового утворення вільно-радикальних сполук може посилюватися окислювальна модифікація білків, визначений вміст таких їх продуктів як альдегідо- та кетопохідні динітрофенілгідрозонів (АКДНФГ) основного й нейтрального характеру (табл. 1). Виявлено зменшення концентрації загального протеїну та підвищення рівня продуктів окислювальної модифікації протеїнів у конденсаті видихуваного повітря дітей II групи, що ймовірно, свідчить про інтенсивніші процеси окислювальної модифікації протеїнів у дітей зі швидким типом ацетилювання порівняно із представниками I клінічної групи з повільним ацетиляторним типом. Слід відмітити, що вміст загального білка у хворих II групи менше $3,4$ ммоль/г білка визначався у $52,2\%$ випадків, а у дітей групи порівняння – лише у $39,3\%$ спостережень ($p > 0,05$). Водночас, вміст АКДНФГ основного характеру більше ніж $53,5$ ммоль/г білка відмічався лише у $22,2\%$ хворих I групи та у $38,9\%$ пацієнтів II групи спостереження ($p > 0,05$).

Враховуючи, що зазвичай окислювальна модифікація білків ініціює пошкодження біосубстратів і коферментів, яке спричиняє вивільнення внутрішньо-клітинних протеаз, можна було очікувати посилення протеолітичної активності у КВП в обстежених дітей (табл. 2). Також відмічено, що в дітей з повільним типом ацетилювання спостерігаються активніші процеси протеолізу білкових сполук, що, мабуть, свідчить про різну спрямованість процесів запалення дихальних шляхів за певних генотипових характеристик. Так, показник протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну $0,52$ мл/год та більше вдвічі частіше ($63,6\%$ спостережень) реєструвався у хворих I групи відносно пацієнтів групи порівняння ($36,6\%$ випадків), а показник протеолітичної активності за лізисом азоказеїну більше $1,27$ мл/год у хворих I групи реєструвався у $72,7\%$ спостережень, а в II групі – у $36,3\%$ дітей ($p < 0,05$). Водночас, кількість пацієнтів із показниками протеолітичної активності за лізисом азоколу у КВП $> 0,24$ мл/год становила $27,3\%$ серед осіб I групи та $54,5\%$ спостережень серед дітей II групи ($P < 0,05$). Отже, загалом виявлено схильність до розпаду низько- та високомолекулярних протеїнів при повільному типі ацетилювання у дітей при БА та до колагену клітин за його швидкого варіанту.

Оскільки в нападному періоді БА трапляється інтенсивне пошкодження білкових сполук, вважали доцільним вивчити й показники фібринолітичної активності в КВП у дітей із фенотипами БА залежно від ацетиляторного статусу (табл. 3). Відмічено, що в дітей I групи спостерігалось вірогідне підвищення ферментативної (кінази, плазміногену та їх активаторів) і сумарної (фібринолітичні компоненти лейкоцитів, тромбоцитів, еритроцитів) фібринолітичної активності КВП порівняно з показниками дітей зі швидким

типом ацетилювання, що, напевне, відображувало інтенсивніше пошкодження клітин бронхолегеневої системи із подальшим вивільненням активаторів фібринолізу та порушенням функцій ендотелію. Так, сумарна фібринолітична активність КВП, що перевищувала $1,04$ мкг азофібрину/мл за 1 год, спостерігалася в $45,4\%$ випадків за повільного типу ацетилювання та лише в $9,1\%$ спостережень у II групі ($P < 0,05$).

Встановлено, що у обстежених дітей обох груп відмічався від'ємний кореляційний зв'язок даних опитувальника АСТ-тесту з протеолітичною активністю за лізисом азоальбуміну ($r = -0,6$; $P = 0,02$) та неферментативної фібринолітичної активності ($r = -0,8$; $P = 0,02$), що, на нашу думку, підкреслювало можливість застосування даних показників КВП для моніторингу активності запального процесу дихальних шляхів і рівня контролю над захворюванням.

Висновки. Таким чином, у дітей, хворих на бронхіальну астму, за наявності повільного типу ацетилювання в конденсаті видихуваного повітря трапляється вища протеолітична та фібринолітична активність, а за швидкого ацетиляторного фенотипу – активація окислювальної модифікації протеїнів, що свідчить про різноспрямованість запальних процесів за певного ацетиляторного статусу.

Таблиця 1
Вміст загального білка та продуктів його окисної модифікації у конденсаті видихуваного повітря обстежених дітей ($M \pm m$)

| Клінічні групи | К-сть дітей | Загальний білок, г/л | Продукти окислювальної модифікації білка | |
|----------------|-------------|----------------------|--|---|
| | | | основного характеру, Е 430 ммоль/г білка | нейтрального характеру, Е 370 ммоль/г білка |
| I група | 58 | $4,4 \pm 0,54$ | $49,5 \pm 6,23$ | $5,5 \pm 0,60$ |
| II група | 62 | $3,4 \pm 0,25$ | $52,8 \pm 7,82$ | $5,9 \pm 0,69$ |
| P | | $> 0,05$ | $> 0,05$ | $0,05$ |

Примітка: P – критерій вірогідності за Стьюдентом

Таблиця 2
Показники протеолітичної активності у конденсаті видихуваного повітря дітей клінічних груп порівняння

| Клінічні групи | К-сть дітей | Протеолітична активність, мл/год | | |
|----------------|-------------|----------------------------------|-----------------------|--------------------|
| | | за лізисом азоальбуміну | за лізисом азоказеїну | за лізисом азоколу |
| I група | 58 | $1,52 \pm 0,06$ | $1,47 \pm 0,08$ | $0,17 \pm 0,02$ |
| II група | 62 | $1,42 \pm 0,07$ | $1,27 \pm 0,07$ | $0,21 \pm 0,03$ |
| P | $> 0,05$ | $> 0,05$ | $> 0,05$ | |

Примітка: P – критерій вірогідності за Стьюдентом

Таблиця 3
Фібринолітична активність конденсату видихуваного повітря обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму

| Клінічні групи | К-сть дітей | Показники фібринолітичної активності, мкг азофібрину/мл за 1 год | | |
|----------------|-------------|--|---|---|
| | | Сумарна фібринолітична активність | Неферментативна фібринолітична активність | Ферментативна фібринолітична активність |
| I група | 58 | $1,01 \pm 0,07$ | $0,46 \pm 0,03$ | $0,55 \pm 0,05$ |
| II група | 62 | $0,80 \pm 0,05$ | $0,37 \pm 0,04$ | $0,47 \pm 0,03$ |
| P | $< 0,05$ | $< 0,05$ | $> 0,05$ | |

Примітка: P – критерій вірогідності за Стьюдентом

Література

1. Dodig S. Exhaled breath condensate – from an analytical point of view / Slavica Dodig, Ivana Čepelak // Biochemia Medica. – 2013. – Vol. 23 (3). – P. 281-295. <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2013.034>.
2. Exhaled Biomarkers and Gene Expression at Preschool Age Improve Asthma Prediction at 6 Years of Age / Ester M.M. Klaassen, Kim D.G. van de Kant, Quirijn Jöbsis, Onno C.P. van Schayck, Agnieszka Smolinska, Jan W. Dallinga [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2015. – Vol. 191, No. 2. – P. 201-207. doi: 10.1164/rccm.201408-1537OC.
3. Profiling of Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath As a Strategy to Find Early Predictive Signatures of Asthma in Children / Agnieszka Smolinska, Ester M. M. Klaassen, Jan W. Dallinga, Kim D.G. van de Kant, Quirijn Jobsis, Edwin J.C. Moonen // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (4). – e95668. doi: 10.1371/journal.pone.0095668.
4. Exhaled carbon monoxide in asthmatics: a meta-analysis / J. Zhang, X. Yao, R. Yu [et al.] // Respiratory Research. – 2010. – Vol. 10. – P. 11-50.
5. Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflammation in atopic children / M. Profita, S. La Grutta, E. Carpagnano [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 118 (5). – P. 1068-1074.
6. Effect of nebulized beclomethasone on airway inflammation and clinical status of children with allergic asthma and rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / M. Profita, L. Riccobono, A. Bonanno [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2013. – Vol. 161 (1). – P. 53-64.
7. Increased cys-Leukotrienes in Exhaled Breath Condensate and Decrease of PNIIF after Intranasal Allergen Challenge Support the Recognition of Allergic Rhinitis in Children / W. Zagórska, K. Grzela, M. Kulus [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2013. – Apr 7. [Epub ahead of print] : режим доступу : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563863>.
8. Exhaled eicosanoid profiles in children with atopic asthma and healthy controls / E. Glowacka, U. Jedynak-Wasowicz, M. Sanak [et al.] // Pediatr. Pulmonology. – 2013. – Vol. 48, Iss. 4. – P. 324-335.
9. Effect of Allergen Inhalation on Airway Oxidant Stress, Using Exhaled Breath Condensate 8-Isoprostane, in Mild Asthma / A. Sood, C. Qualls, J. Seagrave [et al.] // Journal of Asthma. – 2013. – Vol. 50, N. 5. – P. 449-456.
10. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications / R.A. Dweik, P.B. Boggs, S.C. Erzurum [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 1, N. 184 (5). – P. 602-615.
11. Michils A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients / A. Michils, S. Baldassarre, A. Van Muyem // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 539-546.
12. FeNO as a marker of airways inflammation: the possible implications in childhood asthma management / M. Verini, N.P. Consilio. S. Di Pillo [et al.] // J. Allergy. – 2010. – Vol. 3. – P. 1-7.
13. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial / S.J. Szeffer, H. Mitchell, G.A. Sorkness [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 1065-1072.
14. Metabolomics Applied to Exhaled Breath Condensate in Childhood Asthma / Silvia Carraro, Serge Rezzi, Fabiano Reniero, Károly Héberger, Giuseppe Giordano, Stefania Zanconato, Claude Guillou, and Eugenio Baraldi // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2007. – Vol. 175, No. 10. – P. 986-990. doi: 10.1164/rccm.200606-769-OC.
15. Metabolomics Reveals Altered Metabolic Pathways in Experimental Asthma / Wanxing Eugene Ho, Yong-Jiang Xu, Fengguo Xu, Chang Cheng, Hong Yong Peh, Steven R. Tannenbaum, W. S. Fred Wong, and Choon Nam Ong // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2013. – Vol. 48, No. 2. – P. 204-211.

References

1. Dodig S., Čepelak I. Exhaled breath condensate – from an analytical point of view. Biochemia Medica. 2013;23(3):281-295. <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2013.034>.
2. Klaassen Ester M.M., van de Kant Kim D.G., Jöbsis Quirijn, van Schayck Onno C.P., Smolinska Agnieszka, Dallinga Jan W. [et al.]. Exhaled Biomarkers and Gene Expression at Preschool Age Improve Asthma Prediction at 6 Years of Age. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2015;191(2):201-207. doi: 10.1164/rccm.201408-1537OC.
3. Smolinska Agnieszka, Klaassen Ester M.M., Dallinga Jan W., van de Kant Kim D.G., Jobsis Quirijn, Moonen Edwin J.C. Profiling of Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath As a Strategy to Find Early Predictive Signatures of Asthma in Children. PLoS One 2014;9(4):e95668. doi: 10.1371/journal.pone.0095668.
4. Zhang J., Yao X., Yu R. Exhaled carbon monoxide in asthmatics: a meta-analysis. Respiratory Research

- 2010;10:11-50.
5. Profita M., La Grutta S., Carpagnano E. Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflammation in atopic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;118(5):1068-1074.
 6. Profita M., Riccobono L., Bonanno A. Effect of nebulized beclomethasone on airway inflammation and clinical status of children with allergic asthma and rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013;161(1):53-64.
 7. Zagórska W., Grzela K., Kulus M. Increased cys-Leukotrienes in Exhaled Breath Condensate and Decrease of PNIF after Intranasal Allergen Challenge Support the Recognition of Allergic Rhinitis in Children. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2013;Apr 7. [Epub ahead of print] : режим доступу : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563863>.
 8. Glowacka E., Jedynak-Wasowicz U., Sanak M. Exhaled eicosanoid profiles in children with atopic asthma and healthy controls. *Pediatr. Pulmonology* 2013;48;Iss.4:324-335.
 9. Sood A., Qualls C., Seagrave J. Effect of Allergen Inhalation on Airway Oxidant Stress, Using Exhaled Breath Condensate 8-Isoprostane, in Mild Asthma. *Journal of Asthma* 2013;50(5):449-456.
 10. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;184(5):602-615.
 11. Michils A., Baldassarre S., Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur. Respir. J.* 2008;31:539-546.
 12. Verini M., Consilvio N.P., Di Pillo S. FeNO as a marker of airways inflammation: the possible implications in childhood asthma management. *J. Allergy* 2010;3:1-7.
 13. Szefler S.J., Mitchell H., Sorkness C.A. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1065-1072.
 14. Carraro Silvia, Rezzi Serge, Reniero Fabiano, Héberger Károly, Giordano Giuseppe, Zanconato Stefania [et al.]. Metabolomics Applied to Exhaled Breath Condensate in Childhood Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;175(10):986-990. doi: 10.1164/rccm.200606-769OC.
 15. Eugene Ho Wanxing, Xu Yong-Jiang, Xu Fengguo, Cheng Chang, Peh Hong Yong, Tannenbaum Steven R. [et al.]. Metabolomics Reveals Altered Metabolic Pathways in Experimental Asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2013;48(2):204-211.

Відомості про автора:

Білоус Тетяна Михайлівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58004, м. Чернівці, вул. Оршівська, буд. 2 А, +380502213516, tanja.vorotnjak@gmail.com