

www.ijpog.org

ISSN 2304-9286

Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии

Май/Июнь 2013
Том 5 № 3

May/June 2013
Volume 3
Number 3

В НОМЕРЕ:

ПЕДИАТРИЯ:

Ранняя диагностика микроэлементного дисбаланса у новорожденных с перинатальной патологией

Особенности биохимических показателей конденсата выдыхаемого воздуха у детей при разных фенотипах бронхиальной астмы

Значение уровня TGF- β 1 в прогнозе бронхолегочной дисплазии доношенных

Современные подходы к терапии ревматических болезней у детей

Морфо-функциональные особенности формирования атрофии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей при хроническом гастродуодените

Качество сна и его особенности у школьников

Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (синдром Маршалла) у детей

Нервная анорексия у детей и подростков: актуальные вопросы диагностики и лечения

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ:

Ретроспективные результаты комплексной методики диагностики и лечения лейомиомы матки



International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology

УДК: 616.248-053.2: 616.233-002.2-08

ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КОНДЕНСАТУ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ У ДІТЕЙ ЗА РІЗНИХ ФЕНОТИПІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

**О.К. Колоскова, Л.О. Безруков, Л.А. Іванова, Т.М. Білоус, Є.П. Ортеменка
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна**

Features of biochemical indices of exhaled breath condensate in children with different phenotypes of bronchial asthma

**Koloskova O.K., Bezrukov L.O., Ivanovo L.A., Bilous T.M., Ortemenka Y.P.
Bukovinian State Medical University, Chernivtsy city, Ukraine**

The aim of the research: to study the indices of exhaled breath condensate and evaluate their diagnostic value for the diagnosis of eosinophilic bronchial asthma phenotype.

Materials and Methods. There has been performed the examination of 85 school age children with bronchial asthma. The number of eosinophils in the sputum of patients has formed clinical groups: in the first (I) group 38 children with eosinophilic asthma phenotype (3% or more eosinophils in sputum) were included, but in the second (II) group 47 patients with noneosinophilic phenotype of asthma (less than 3% eosinophils in sputum) were engaged. The groups of comparison were comparable according to the main clinical characteristics. The indices of free radical oxidation of proteins and proteolytic activity, as well as the level of nitric oxide metabolites and catalytic activity have been identified in exhaled breath condensate.

Results of the research. It has been demonstrated that there occur changes in children with the noneosinophilic phenotype of bronchial asthma as compared with the patients with the eosinophilic phenotype of the disease that are indicative of a higher activity of inflammatory processes in the respiratory tracts. The proteolytic activity according to azocasein lysis more than 1.48 ml/h had the highest diagnostic value of detection of noneosinophilic phenotype: sensitivity 84.6%, the predictable value of a negative result 86.7%, the odds ratio 10.2 (95% CI: 1.7-59.6), likelihood ratio 2.4, the posttesting probability of positive result 70.6%.

Conclusion. Marked changes that indicate more active inflammation in the airways, have been recorded in exhaled breath condensate of children with noneosinophilic asthma phenotype in comparison with patients with eosinophilic phenotype of the disease. Upon verifying the noneosinophilic phenotype of asthma children should be prescribed individualized basic anti-inflammatory therapy to the extent «plus one step according to GINA» from the current control level.

Key words: bronchial asthma, children, exhaled breath condensate.

Особенности биохимических показателей конденсата выдыхаемого воздуха у детей при разных фенотипах бронхиальной астмы

**Колоскова Е.К., Безруков Л.А., Иванова Л.А., Белоус Т.М., Ортеменка Е.П.
Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина**

Цель исследования: изучить показатели конденсата выдыхаемого воздуха и оценить их диагностическую ценность для диагностики эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы.

Материал и методы. Обследовано 85 детей школьного возраста с бронхиальной астмой (БА). Клинические группы сформировали по количеству эозинофилов в мокроте: в I группу вошли 38 детей с эозинофильным фенотипом (в мокроте 3% и больше эозинофилов), во II группу – 47 пациентов с неэозинофильным фенотипом БА (в мокроте меньше 3% эозинофилов). Группы сравнения были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. В конденсате выдыхаемого воздуха определяли показатели свободно радикального окисления протеинов, протеолитическую активность, уровень метаболитов монооксида азота, каталитическую активность.

Результаты исследования. Отмечено, что у детей с неэозинофильным фенотипом БА по сравнению с пациентами с эозинофильным фенотипом заболевания отмечаются изменения, которые свидетельствуют о большей активности воспалительных процессов в бронхах. Наибольшую диагностическую ценность выявления неэозинофильного фенотипа из определенных показателей имела протеолитическая активность по лизису азоказеина больше 1,48 мл/час: чувствительность 84,6%, предсказуемая ценность негативного результата 86,7%, соотношение шансов 10,2 (95% ДИ: 1,74-59,65), отношение правдоподобия 2,4, посттестовая вероятность положительного результата 70,6%.

Заключение. У детей с неэозинофильным фенотипом бронхиальной астмы по сравнению с пациентами с эозинофильным фенотипом заболевания в конденсате выдыхаемого воздуха отмечаются изменения, которые подтверждают большую активность воспаления бронхов. Детям с неэозинофильным фенотипом БА следует назначать базисную противовоспалительную терапию в объеме «плюс один шаг по GINA» от определенного на данный момент контроля.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, конденсат выдыхаемого воздуха.

Адреса для корреспонденции:

Колоскова Елена Костянтинівна – д.м.н., проф., зав. кафедры педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету; 58023, Україна, м. Чернівці, вул. Руська, 207а; моб. тел. 050-655-39-88; e-mail: koloskov-elena@yandex.ru

Останнім часом в усіх сферах клінічної медицини підвищується інтерес до вивчення конденсату видихуваного повітря, що є одним з перших неінвазивних методів обстеження, який можна проводити у дітей та тяжко хворих пацієнтів [1]. Досліджено, що при бронхіальній астмі (БА) в конденсаті видихуваного повітря відмічаються зміни його фізико-хімічних властивостей, дисбаланс кислотно-лужної рівноваги, накопичення монооксиду нітрогену, пероксиду водню, альдегідів, ізопростанів, ейкозаноїдів, цитокінів, електролітів тощо [2]. Саме за їх вмістом можна проводити моніторинг контролю бронхіальної астми у дітей, оскільки це неінвазивний та інформативний метод дослідження активності запалення в дихальних шляхах [3, 4].

Найбільш розповсюдженим та досліджуваним способом виявлення активності запалення бронхів є визначення вмісту монооксиду нітрогену, який наразі вважають «золотим маркером» запальних змін у дихальних шляхах. Оксид азоту (монооксид нітрогену) є ліпофільною молекулою, вміст якої значно підвищується при запальному процесі [5]. Відмічено, що вміст метаболітів монооксиду нітрогену в конденсаті видихуваного повітря збільшується при бронхіальній астмі, причому підвищується при загостренні БА та зменшується під впливом базисної терапії глюкокортикостероїдами [6]. Слід зазначити, що окремі вчені пропонують коригувати призначення глюкокортикостероїдів залежно від рівня монооксиду нітрогену, орієнтуючись на нього як на критерій активності запального процесу [7]. Водночас виявлено певні розбіжності за результатами дослідження монооксиду нітрогену, оскільки його вміст визначають різними методами, сполука є нестабільною молекулою, і тому оцінюють її вміст за визначенням концентрації нітратів, нітритів, нітритіолу, нітритирозину тощо [8]. На рівень монооксиду нітрогену в біологічних рідинах впливають такі чинники, як вік та стать дітей, характер харчування, прийом медикаментів, наявність катаральних явищ верхніх дихальних шляхів, матеріал конденсору та методи його обробки [9, 10], що зумовило необхідність розробки рекомендацій щодо збору та визначення вмісту оксиду азоту [11, 12].

Слід відмітити, що в літературних джерелах накопичені дані щодо активації вільно радикального окислення ліпідів при бронхіальній астмі, однак активні форми кисню викликають, у першу чергу, вільно радикальне окислення протеїнів, зокрема, плазматичних мембран [13]. Слід зазначити, що при загостренні бронхіальної астми відмічали зростання процесів вільно радикального окиснення ліпідів за вмістом лейкотрієнів та ізопростанів у конденсаті видихуваного повітря, який не відновлювався до рівня здорових дітей навіть у період ремісії бронхіальної астми [14]. Проте дослідження вмісту продуктів вільно радикального окислення протеїнів у конденсаті видихуваного повітря за бронхіальної астми у дітей практично відсутні у літературі.

Наразі відомо, що вільно радикальне окислення протеїнів призводить до утворення фрагментованих та агрегова-

них протеїнових сполук, які є субстратом для протеолітичних ферментів, що активує протеоліз і сприяє подальшому посиленню деструктивних процесів у вогнищі запалення [15]. Водночас протеолітичні ензими вивільнюються при активації нейтрофілів ще у ранній стадії запалення, що суттєво посилює процеси протеолізу як у ранній, так і пізній стадіях запального процесу. Слід відмітити, що модифікація протеїнових сполук як за рахунок протеолізу (ферментативного гідролізу), так і за рахунок вільно радикального окислення, суттєво посилюється при загостренні захворювань, впливі тютюнового диму тощо [16, 17].

Хоча формування активних форм кисню є важливим механізмом неспецифічного захисту, цей же механізм може ініціювати автоімунні механізми пошкодження тканин, оскільки легені представляють собою біологічну мембрану, зовнішня поверхня якої постійно контактує з киснем, що може виступати джерелом вільних радикалів у вигляді супероксиданіон-радикалу та гідропероксиду [18]. За нормального функціонування легені захищені від активних форм кисню добре збалансованою роботою про- та антиоксидантних систем, і лише при надмірній генерації вільних радикалів чи пригніченні антиоксидантних механізмів захисту можливе виникнення окисного стресу [19]. Зважаючи на те, що у відповідь на окисний стрес, який спостерігається при загостренні бронхіальної астми, різко зростає кількість активних супероксидних аніон-радикалів (активних форм кисню), у дихальних шляхах відбувається активація ензимних і неензимних антиоксидантних механізмів організму. Одним із найбільш вивчених антиоксидантних ензимів є каталаза, активність якої при загостренні бронхіальної астми компенсаторно збільшується, а на тлі лікування кортикостероїдами – зменшується, хоча є дані, що надмірна й тривала активація антиоксидантних механізмів призводить до їх пригнічення (виснаження), яке спостерігається за тяжкої персистувальної БА [20].

Слід зазначити, що більшість досліджень проведені у сироватці крові чи конденсаті видихуваного повітря дорослих хворих і наразі відповідні дані практично відсутні у пацієнтів дитячого віку, що зумовлює актуальність та перспективність даної роботи для кращого розуміння патогенезу та вдосконалення індивідуалізованого лікування дітей за різних фенотипів бронхіальної астми.

Мета дослідження. Вивчити показники конденсату видихуваного повітря та оцінити їх діагностичну цінність для підтвердження нееозинофільного фенотипу бронхіальної астми в дітей.

Матеріали і методи. Для досягнення мети обстежено 85 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, які отримували стаціонарне лікування в Обласній дитячій клінічній лікарні м. Чернівці. Клінічні групи сформували за кількістю еозинофілів у мокротинні хворих: до I групи увійшли 38 дітей з еозинофільним фенотипом (у мокротинні 3% та більше еозинофілів), до II групи – 47 пацієнтів із нееозинофільним фенотипом БА (у мокротинні менше 3% еозинофі-

лів). Середній вік дітей I групи становив 12,1±0,57 року (73,7% хлопчиків, 55,3% сільських мешканців), II групи – 11,0±0,47 року (55,3% хлопчиків, 61,7% сільських мешканців при p<0,05), тобто групи порівняння були порівняльні за основними клінічними характеристиками.

Конденсат видихуваного повітря збирали впродовж 15-20 хв. за допомогою власноруч спроектованого конденсатора (патент №45346 UA МПК А61В 5/08 від 10.11.2009 р.). Комплекс досліджень конденсату видихуваного повітря включав: визначення рівня метаболітів монооксиду нітрогену [21], визначення загального протеїну за методом Lowry O.H.; вмісту альдегідо- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгідрозонів (АКДНФГ) основного і нейтрального характеру [22]; протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену [23]; каталітичної активності [23].

Визначення ступеня контролю БА здійснювали за допомогою опитувальника Asthma Control Test (ACT-тест) [24].

Отримані результати дослідження аналізувалися за допомогою пакета програм «STATISTICA 7.0» StatSoft Inc. з використанням параметричних методів обчислення, а також методами біостатистики та клінічної епідеміології з визначенням діагностичної цінності показників.

Результати дослідження та їх обговорення. Виявлено, що вміст метаболітів монооксиду нітрогену в конденсаті видихуваного повітря в дітей клінічних груп практично не відрізнявся й у середньому становив у пацієнтів із еозинофільним фенотипом БА 46,7±3,32 мкмоль/л і нееозинофільним – 43,9±3,35 мкмоль/л (p>0,05). Незважаючи на відсутність вірогідної різниці за вмістом монооксиду нітрогену в конденсаті видихуваного повітря дітей груп порівняння, даний показник менше 52,0 мкмоль/л підтверджував нееозинофільний фенотип БА зі специфічністю 82,9%, співвідношенням шансів 2,2 (95% ДІ: 0,8-6,5), посттестовою вірогідністю 64,3%.

Встановлено, що вміст продуктів вільно радикального окислення протеїнів у конденсаті видихуваного повітря за їх реакцією з 2,4-динітрофенілгідрозоном (2,4-ДНФГ) несуттєво відрізнявся у дітей за різного фенотипу БА (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст загального протеїну та продуктів окислювальної модифікації протеїнів у конденсаті видихуваного повітря обстежених дітей

Клінічні групи	К-сть дітей	Загальний протеїн, г/л	АКДНФГ основного характеру, Е 430 ммоль /г протеїну	АКДНФГ нейтрального характеру, Е 370 ммоль /г протеїну
I клінічна група	38	3,91±0,29	49,2±6,02	5,56±0,53
II клінічна група	47	4,06±0,41	64,8±7,68	6,76±0,79
p		p>0,05	p>0,05	p>0,05

Виявлені зміни в конденсаті видихуваного повітря, ймовірно, свідчили про інтенсивніші процеси окислювальної модифікації протеїнів у дітей із нееозинофільним фенотипом БА порівняно із представниками I клінічної групи. Слід відмітити, що вміст продуктів вільно радикального окислення протеїнів основного характеру більше 38,4 ммоль/г протеїну підвищував позитивну посттестову вірогідність нееозинофільного фенотипу БА до 64,3%, а вміст АКДНФГ нейтрального характеру менше 6,5 ммоль/г протеїну асоціював з відносним ризиком даної події – 1,7 (95% ДІ: 1,2-2,5) та позитивною посттестовою вірогідністю 58,3%. Отже, наведені показники при зазначених розподільчих точках можна застосовувати як додаткові тести для підтвердження нееозинофільного фенотипу БА.

Виходячи з цього, можна було припустити підвищення показників протеолітичної активності у конденсаті видихуваного повітря (табл. 2).

Таблиця 2

Показники протеолітичної активності у конденсаті видихуваного повітря

Клінічні групи	К-сть дітей	Протеолітична активність, мл/год		
		за лізисом азоальбуміну	за лізисом азоказеїну	за лізисом азоколу
I клінічна група	38	1,46±0,07	1,25±0,06	0,20±0,02
II клінічна група	47	1,45±0,05	1,48±0,05	0,19±0,02
p		p<0,05	p>0,05	p>0,05

Таким чином, у дітей із нееозинофільним фенотипом астми спостерігалися активніші процеси протеолізу протеїнових сполук, причому достовірно виразніші за лізисом азоказеїну. Протеолітична активність за лізисом азоальбуміну більше 1,36 мл/год у конденсаті видихуваного повітря підтверджувала нееозинофільний варіант БА у дітей з чутливістю 78,9%, відносним ризиком 1,7 (95% ДІ: 1,0-2,9), позитивною посттестовою вірогідністю 60%. Протеолітична активність за лізисом азоказеїну більше 1,48 мл/год у конденсаті видихуваного повітря асоціювала з нееозинофільним фенотипом із чутливістю 84,6%, передбачуваною цінністю негативного результату 86,7%, співвідношенням шансів 10,2 (95% ДІ: 1,7-59,6), відносним ризиком 4,6 (95% ДІ: 2,4-8,7), посттестовою вірогідністю позитивного результату 70,6%. Незважаючи на відсутність вірогідних відмінностей за протеолітичною активністю за лізисом азоколу в обстежених дітей, даний показник менше 0,16 мл/год підтверджував нееозинофільний фенотип БА з чутливістю 76,9%, передбачуваною цінністю негативного результату 78,5%, відносним ризиком 2,6 (95% ДІ: 1,4-4,7), позитивною посттестовою вірогідністю 64,3%.

При аналізі каталітичної активності виявлено, що у дітей із нееозинофільним фенотипом БА порівняно з пацієнтами з еозинофільним фенотипом захворювання

каталітична активність була меншою ($38,3 \pm 7,52$ проти $54,8 \pm 10,43$ мкмоль/хв \times мг протеїну, $p > 0,05$), що, ймовірно, пояснювалося виснаженням цієї антиоксидантної системи за постійного її напруження. Діагностична цінність застосування каталітичної активності в конденсаті видихуваного повітря для верифікації нееозинофільного фенотипу БА при показнику більше $67,8$ мкмоль/хв \times мг протеїну становила: чутливість – $87,0\%$, відносний ризик – $1,7$ (95% ДІ: $1,3-2,2$), посттестова вірогідність $54,5\%$.

При визначенні ефективності базисної протизапальної терапії за нееозинофільного фенотипу БА відносно еозинофільного виявлено, що зниження абсолютного ризику неутримання контролю над захворюванням (сума балів за опитувальником АСТ-тест менше 16) при призначенні лікування становило $25,3\%$, відносного ризику $48,5\%$.

Висновки

1. У дітей з нееозинофільним фенотипом бронхіальної астми порівняно із пацієнтами з еозинофільним фенотипом захворювання у конденсаті видихуваного повітря відмічаються зміни, які свідчать про більшу активність запальних процесів у дихальних шляхах.
 2. Дітям із нееозинофільним фенотипом астми за неефективності стандартної протизапальної терапії слід призначати індивідуалізовану базисну протизапальну терапію в обсязі «плюс одна сходишка за GINA» від наявного контролю.
- Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні біохімічних та спірографічних маркерів за різних фенотипів бронхіальної астми у дітей шкільного віку.

Література

1. Montuschi P. Analysis of exhaled breath condensate in respiratory medicine: methodological aspects and potencial clinical applications. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2007;1(1):5-23.
2. Teng Y, Sun P, Zhang J, Yu R, Bai J, Yao X, et al. Hydrogen peroxide in exhaled breath condensate in patients with asthma: a promising biomarker? *Chest*. 2011;140(1):108-16.
3. Lim Kaiser G., Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest*. 2008 May;133(5):1232-1242.
4. T.M. Bastain, T. Islam, K.T. Berhane, R.S. McConnell, E.B. Rappaport, M.T. Salam, et al. Exhaled nitric oxide, susceptibility and new-onset asthma in the children's health study. *Eur Respir J*. 2011;1:37(3):523-531.
5. Ricciardolo FLM, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev*. 2004;84:731-765.
6. Taylor DR, Cowan DC. Assessing airway inflammation. *Thorax* 2010;65:1031-2.
7. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasmann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases. *Chest*. 2010;138(3):682-692.
8. Tomasiak-Lozowska MM, Zietkowski Z, Przeslaw K, Tomasiak M, Skiepkowski R, Bodzenta-Lukaszyk A. Inflammatory markers and acid-base equilibrium in exhaled breath condensate of stable and unstable asthma patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012 May 30;159(2):121-129.
9. Yao TC, Lee WI, Ou LS, Chen LC, Yeh KW, Huang JL. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy Asian children aged 5 to 18 years. *Eur Respir J*. 2012;39(2):378-384.
10. Rosias PPR, Jbsis Q, van de Kant K, Robroeks C, van Schayck CP, Zimmermann IJ, et al. Global condensation: a "climate change" towards better standardisation of exhaled breath condensate measurements. *Eur Respir J*. 2008;31:684-5.
11. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*. 2005;26:523-548.
12. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J of Resp and Crit Care Med*. 2005; 171: 912-930.
13. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease clinical chemistry. 2006;52:601-623.
14. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, Jongste JCD. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61:817-827.
15. Кленова Н. А. Биохимия патологических состояний. Самара: 2006. – 216 с.
16. Karakoc GB, Yukselen A, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. Exhaled breath condensate MMP-9 level and its relationship with asthma severity and interleukin-4/10 levels in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 May;108(5):300-4.
17. Губский ЮИ, Беленичев ИФ, Левицкий ЕЛ, Коваленко СИ, Павлов СВ, Ганчева ОВ, Марченко АН. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (Обзор литературы). Available from: http://www.medved.kiev.ua/archiv_mg/st_2005/05_3_2.htm.
18. MacNee W. Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2:50-60.
19. Dweik RA. Nitric oxide, hypoxia, and superoxide: the good, the bad, and the ugly! *Thorax*. 2005;60:265-267.

20. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1693-1722.
21. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клин. и лабор. диагностика.* 1994;3:19-20.
22. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопр. мед. химии.* 1995;41(1):24-26.
23. Магальяс В.М. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії БДМУ. Чернівці, 2001. – 42 с.
24. Juniper EF, O'Byrne PM, Ferrie PJ, King DR, Roberts JN. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary? *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000;162:1330-4.
1. Montuschi P. Analysis of exhaled breath condensate in respiratory medicine: methodological aspects and potential clinical applications. *Therapeutic advances in respiratory disease.* 2007;1(1):5-23.
2. Teng Y, Sun P, Zhang J, Yu R, Bai J, Yao X, et al. Hydrogen peroxide in exhaled breath condensate in patients with asthma: a promising biomarker? *Chest.* 2011;140(1):108-16.
3. Lim Kaiser G., Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest.* 2008 May;133(5):1232-1242.
4. T.M. Bastain, T. Islam, K.T. Berhane, R.S. McConnell, E.B. Rappaport, M.T. Salam, et al. Exhaled nitric oxide, susceptibility and new-onset asthma in the children's health study. *Eur Respir J.* 2011;1:37(3):523-531.
5. Ricciardolo FLM, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev.* 2004;84:731-765.
6. Taylor DR, Cowan DC. Assessing airway inflammation. *Thorax* 2010;65:1031-2.
7. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases. *Chest.* 2010;138(3):682-692.
8. Tomasiak-Lozowska MM, Zietkowski Z, Przeslaw K, Tomasiak M, Skiepko R, Bodzenta-Lukaszyk A. Inflammatory markers and acid-base equilibrium in exhaled breath condensate of stable and unstable asthma patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012 May 30;159(2):121-129.
9. Yao TC, Lee WI, Ou LS, Chen LC, Yeh KW, Huang JL. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy Asian children aged 5 to 18 years. *Eur Respir J.* 2012;39(2):378-384.
10. Rosias PPR, Jbsis Q, van de Kant K, Robroeks C, van Schayck CP, Zimmermann LJI, et al. Global condensation: a "climate change" towards better standardisation of exhaled breath condensate measurements. *Eur Respir J.* 2008;31:684-5.
11. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J.* 2005;26:523-548.
12. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J of Resp and Crit Care Med.* 2005; 171: 912-930.
13. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease clinical chemistry. 2006;52:601-623.
14. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, Jongste JCD. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax.* 2006;61:817-827.
15. Klenova N. A. *Biokhimiya patologicheskikh sostoyaniy.* Samara: 2006. – 216 p.
16. Karakoc GB, Yukselen A, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. Exhaled breath condensate MMP-9 level and its relationship with asthma severity and interleukin-4/10 levels in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 May;108(5):300-4.
17. Gubskiy Yul, Belenichev IF, Levitskiy Yel., Kovalenko SI, Pavlov SV, Gancheva OV, Marchenko AN. *Toksikologicheskiye posledsviya oksiditelnoy modifikatsii belkov pri razlichnykh patologicheskikh sostoyaniyakh (Obzor literatury).* Available from: http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2005/05_3_2.htm.
18. MacNee W. Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Proceedings of the American Thoracic Society.* 2005;2:50-60.
19. Dweik RA. Nitric oxide, hypoxia, and superoxide: the good, the bad, and the ugly! *Thorax.* 2005;60:265-267.
20. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1693-1722.
21. Yemchenko NI, Tsyganenko OI, Kovalevskaya TV. Universalnyy metod opredeleniya nitratov v biosredakh organizma. *Klin. i labor. diagnostika.* 1994;3:19-20.
22. Dubinina YeYe, Burmistrov SO, Khodov DA, Porotov IG. Okislitel'naya modifikatsiya belkov syvorotki krovi cheloveka, metod yeye opredeleniya. *Vopr. med. khimii.* 1995;41(1):24-26.

References

23. Magalyas V.M. Suchasni metodiki yeksperimentalnikh ta klinichnikh doslidzhen tsentralnoi naukovo-doslidnoi laboratorii BDMU. Chernivtsi, 2001. – 42 s.
24. Juniper EF, O'Byrne PM, Ferrie PJ, King DR, Roberts JN. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary? Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2000;162:1330-4.

Відомості про авторів:

Безруков Леонід Олексійович – д.м.н., професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету; 58023, Україна, м. Чернівці, вул. Руська, 207а; моб. тел. 050-60-26-919; e-mail: leobezrukov@yandex.ru

Колоскова Олена Костянтинівна – д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету; 58023, Україна, м. Чернівці, вул. Руська, 207а; моб. тел. 050-655-39-88; e-mail: koloskov-elena@yandex.ru

Іванова Лорина Алівівна – к.м.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету; 58023, Україна, м. Чернівці, вул. Руська, 207а; моб. тел. 050-94-220-98; e-mail: lorina.ivanova@gmail.com

Білоус Тетяна Михайлівна – к.м.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету; 58023, Україна, м. Чернівці, вул. Руська, 207а; моб. тел. 050-221-35-16; e-mail: tanja.vorotnjak@gmail.com

Ортеменка Євгенія Павлівна – к.м.н., асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету; 58023, Україна, м. Чернівці, вул. Руська, 207а; моб. тел. 050-20-49-226; e-mail: yevheniaart@yandex.ua

© О.К. Колоскова, Л.О. Безруков, Л.А. Іванова, Т.М. Білоус, Є.П. Ортеменка, 2013