 10.46235/1028-7221-17272-HSM

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ МУЛЬТИПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЛ-13 И ИЛ-17А

Смольникова М. В. [1],
Горбачева Н. Н. [1],
Терещенко С. Ю. [1]

[1] Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”. г. Красноярск.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17272-HSM

HIGH-SENSITIVITY MULTIPLEX ANALYSIS OF INTERLEUKINS IN EXHALED BREATH CONDENSATE FROM CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA: DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IL-13 AND IL-17A

Smolnikova M. V. [a],
Gorbacheva N. N. [a],
Tereshchenko S. Yu. [a]

[a] Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – a separate division of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17272-HSM

Резюме

Интерлейкины играют ключевую роль в формировании различных эндотипов бронхиальной астмы, что определяет особенности клинического течения заболевания и эффективность терапии. Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) представляет собой перспективный неинвазивный материал для оценки локального воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме, однако данные о возможности определения цитокинов в КВВ у детей ограничены. Цель исследования: установить возможность детекции и диагностическую значимость ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-17А в КВВ у детей с бронхиальной астмой с использованием высокочувствительного мультиплексного анализа. Методы: обследовано 169 детей в возрасте 6-17 лет (104 с бронхиальной астмой и 65 здоровых). КВВ собирали с помощью RTube (Respiratory Research, США), проводили концентрирование образцов и определяли уровни интерлейкинов методом мультиплексного анализа на платформе MAGPIX (Luminex, USA). Результаты: анализ концентраций интерлейкинов в конденсате выдыхаемого воздуха показал, что у детей с БА наблюдаются статистически значимые изменения по сравнению с контрольной группой. У детей с астмой выявлено значимое повышение частоты детекции ИЛ-13 (53.9% против 30.8%, p=0.003) и ИЛ-17А (57.7% против 27.7%, p=0.001) по сравнению с контролем. Частота выявления этих цитокинов прогрессивно увеличивалась с нарастанием тяжести заболевания, достигая для ИЛ-13 72.7% и для ИЛ-17А 63.6% при тяжелой астме. Заключение: полученные результаты демонстрируют возможность детекции ключевых цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с БА использованием высокочувствительного мультиплексного анализа после предварительного концентрирования образцов. Определение ИЛ-13 и ИЛ-17А в КВВ может рассматриваться как потенциальный неинвазивный биомаркер тяжести бронхиальной астмы у детей. Для внедрения метода в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования с большим количеством пациентов и стандартизация процедуры концентрирования образцов. Полученные данные демонстрируют перспективность использования КВВ для неинвазивной оценки локального воспаления дыхательных путей у детей с БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, конденсат выдыхаемого воздуха, мультиплексный анализ, интерлейкин-13, интерлейкин-17А.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17272-HSM

Abstract

Interleukins play a key role in the formation of bronchial asthma endotypes, which determines the clinical course of the disease and the effectiveness of therapy. Exhaled breath condensate (EBC) represents a promising non-invasive material for assessing local airway inflammation in asthma; however, data on the possibility of detecting cytokines in EBC in children are limited. Aim: To establish the possibility of detection and diagnostic significance of IL-4, IL-5, IL-13, and IL-17A in EBC in children with asthma using high-sensitivity multiplex analysis. Methods: The study included 169 children aged 6-17 years (104 with asthma and 65 healthy controls). EBC was collected using RTube (Respiratory Research, США), samples were concentrated, and interleukin levels were determined by multiplex analysis on the MAGPIX (Luminex, USA) platform. Results: Analysis of interleukins in exhaled air condensate showed that children with bronchial asthma exhibit statistically significant changes compared to the control group. Children with asthma showed significantly increased detection rates of IL-13 (53.9% vs 30.8%, p=0.003) and IL-17A (57.7% vs 27.7%, p=0.001) compared to controls. The detection frequency of these cytokines progressively increased with disease severity, reaching 72.7% for IL-13 and 63.6% for IL-17A in severe asthma. Conclusion: Our results demonstrate the possibility of detecting key cytokines in exhaled air condensate in children with bronchial asthma using highly sensitive multiplex analysis after preliminary concentration of samples. Detection of IL-13 and IL-17A in EBC can be considered as potential non-invasive biomarkers of asthma severity in children. However, further studies with larger patient populations and standardization of sample concentration procedures are needed for clinical implementation of the method. The data obtained demonstrate the promise of using EBC for non-invasive assessment of local airway inflammation in children with bronchial asthma.

Keywords: asthma, children, exhaled breath condensate, multiplex analysis, interleukin-13, interleukin-17A.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

1 Введение

Конденсат выдыхаемого воздуха – это жидкость, собранная из паров выдыхаемого воздуха, содержит широкий спектр разнообразных растворимых молекул, представляющих собой сложную смесь, которая состоит в основном из водяного пара, а также органических соединений, медиаторов воспаления и других биомолекул, отражающих состояние дыхательной системы. КВВ привлек значительное внимание в медицинских исследованиях как неинвазивный инструмент диагностики респираторных заболеваний, предоставляющий важные данные о воспалении дыхательных путей, окислительном стрессе и общем состоянии дыхательных путей [10; 13].

Метод был впервые предложен в 1980 году, но впоследствии приоритет Российской фундаментальной медицины в исследовании КВВ был утерян [1]. Существенную роль для продвижения методики анализа КВВ в научные исследования и клиническую практику сыграли опубликованные в 2005 году рекомендации Европейской респираторной ассоциации по стандартизации подходов к сбору и аналитике КВВ [4]. Широкое внедрение метода может существенно повлиять на лечение респираторных заболеваний и результаты лечения пациентов, что делает анализ КВВ одним из основных направлений в поиске инновационных неинвазивных диагностических стратегий.

Преимущества методики оценки КВВ заключаются в том, что сбор конденсата абсолютно неинвазивен, требует только спокойного дыхания в охлаждаемый конденсатор, не требует седации. Конденсат в основном продуцируется в мелких дыхательных путях и альвеолах, фактически обеспечивая биохимический снимок нижних дыхательных путей, кроме этого методика КВВ позволяет повторять оценку режиме реального времени, что полезно для диагностики, мониторинга прогрессирования заболевания, определения фенотипа и реакции на лечение. И, поскольку сбор КВВ включает в себя обычное дыхание без принудительных маневров, он легче переносится пациентами с дыхательной недостаточностью и может быть использован у детей, включая грудной возраст.

Однако исследования КВВ не лишены недостатков. Такие проблемы, как вариабельность методов сбора, потенциальное загрязнение слюной и отсутствие стандартизированных протоколов анализа, вызывают опасения относительно надежности КВВ как диагностического инструмента. Для преодоления этих возможных недостатков необходимо строго придерживаться соответствующих рекомендаций Европейского респираторного общества [4].

На сегодняшний день выполнено множество исследований, посвящённых анализу разнообразных маркеров в КВВ при различных заболеваниях бронхолегочной системы у детей и взрослых [3, 5, 6, 8, 9, 14].

Функционирование интерлейкинов, в частности, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-17, крайне важно в формировании различных эндотипов бронхиальной астмы у детей и определяет особенности клинического течения заболевания, а также эффективность терапии. Основными медиаторами Th2-опосредованного воспаления при БА являются ИЛ-4 и ИЛ-13: они запускают синтез IgE, вызывают гиперплазию бокаловидных клеток и усиливают секрецию слизи. ИЛ-5 отвечает за созревание, активацию эозинофилов в дыхательных путях – это характерно для классического аллергического фенотипа астмы [7]. Продуцируемый Th17-клетками интерлейкин-17, участвует в развитии нейтрофильного воспаления и ремоделировании дыхательных путей, что часто ассоциируется с более тяжелым течением заболевания и резистентностью к стероидной терапии [11]. Анализ профиля этих цитокинов позволяет идентифицировать конкретный эндотип астмы у ребенка, а также прогнозировать течение заболевания и оптимизировать выбор таргетной терапии, что крайне важно при тяжелых формах бронхиальной астмы. К настоящему времени данные о возможности детекции и диагностической значимости содержания цитокинов в КВВ у детей ограничены.

В связи с вышеперечисленным, целью настоящего исследования было установить возможность детекции и диагностической значимости ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-17 в КВВ у детей с БА высокочувствительным методом мультиплексного анализа с попыткой преодоления проблемы высокого разведения биомаркеров КВВ путем предварительного концентрирования образцов.

В исследование было включено 169 детей в возрасте от 6 до 17 лет: 104 ребенка с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы и 65 практически здоровых детей без анамнеза атопии или хронических бронхолегочных заболеваний, сформировавших контрольную группу. Диагностика и оценка тяжести астмы проводились согласно рекомендациям Global Initiative for Asthma (2021) [2]. Протокол исследования получил одобрение Этического комитета Федерального исследовательского центра – Красноярского научного центра СО РАН. КВВ собирали с помощью устройства RTube Exhaler Breath Condensate Collector (Respiratory Research, США) и хранили при −80 °С до анализа.

Образцы КВВ проанализированы на наличие контаминации слюной с помощью иммуноферментного анализа концентрации альфа-амилазы (2 образца, которые дали положительны результат, исключили из исследования). Перед анализом проводили концентрирование образцов в 40-50 раз с помощью вакуумного концентратора с охлаждением (CentriVap, Labconco, США).

Измерение уровней ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-17А проводили методом мультиплексного иммуноанализа на магнитных частицах (анализатор

MAGPIX, Luminex, США; тест-система MILLIPLEX® Human High Sensitivity T Cell Magnetic Bead Panel, HSTCMAG-28SK, Германия), а преобразование сигналов в абсолютные концентрации выполняли в Milliplex Analyst (Luminex Corp, США) по протоколу производителя.

Статистическую обработку данных выполняли в IBM SPSS Statistics for Windows v. 26.0 (IBM Corp., США); количественные показатели представлены медианой и интерквартильным размахом (25–75-й процентили), а для сравнения групп использовали критерий χ^2 Пирсона, двусторонний точный тест Фишера и критерий Манна-Уитни U.

В таблице 1 представлены данные концентрации и частоты детекции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17А в КВВ у детей с БА и в контрольной группе. В таблице 2 показаны частоты детекции интерлейкинов у детей с различной степенью тяжести БА.

Показано, что у детей с БА наблюдаются статистически значимые изменения концентраций интерлейкинов в конденсате выдыхаемого воздуха по сравнению с контрольной группой (Таблица 1). Концентрации ИЛ-4 и ИЛ-5 были низкими и не показали статистически значимых различий между группами ($p = 0.149$ и $p = 0.670$, соответственно). Однако для ИЛ-13 медиана концентрации составила 0.01 пг/мл у детей с БА по сравнению с 0.00 пг/мл в контрольной группе ($p = 0.015$), а частота детекции увеличилась с 30.8% до 53.9% ($p = 0.003$). Для ИЛ-17А медиана концентрации составила 0.04 пг/мл у детей с БА, что также значительно выше, чем в контрольной группе (0.00 пг/мл, $p = 0.001$), а частота детекции возросла с 27.7% до 57.7% ($p = 0.001$).

Измерение частоты детекции интерлейкинов в зависимости от степени тяжести БА показало, что с увеличением тяжести заболевания частота детекции ИЛ-13 и ИЛ-17А возрастает (Таблица 2). Для ИЛ-4 и ИЛ-5 не было выявлено статистически значимых различий между группами с различной степенью тяжести БА и контрольной группой. В то же время, частота детекции ИЛ-13 (> 0.23 пг/мл) увеличилась с 30.8% в контрольной группе до 72.7% у детей с тяжелой БА ($p = 0.015$). Для ИЛ-17А частота детекции (> 0.33 пг/мл) составила 27.7% в контрольной группе и 63.6% у детей с тяжелой БА ($p = 0.034$).

Полученные результаты показывают возможность детекции цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с БА с использованием высокочувствительного мультиплексного анализа, однако требуется предварительное концентрирование образцов. Полученные нами данные о крайне низких концентрациях цитокинов в КВВ, не превышающих 1 пг/мл, согласуются с ранее опубликованными результатами Stiegel et al., что подтверждает методологическую корректность проведенного исследования [12].

Отдельный интерес представляет показанное нами статистически значимое повышение частоты детекции ИЛ-13 и ИЛ-17А у детей с БА по сравнению с контрольной группой, а также прогрессивное увеличение частоты их выявления с нарастанием тяжести заболевания. Эти обнаружения соответствуют современным представлениям о патогенезе астмы, где ИЛ-13 играет ключевую роль в развитии аллергического воспаления и гиперреактивности дыхательных путей, а ИЛ-17А ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и стероидной резистентностью [11]. Отсутствие значимых различий в концентрациях ИЛ-4 и ИЛ-5 между группами может указывать на особенности локальной продукции этих цитокинов, их быстрой деградации в дыхательных путях или техническими ограничениями метода детекции даже после концентрирования образцов.

Представленные результаты позволяют рассматривать ИЛ-13 и ИЛ-17А в КВВ как потенциальные неинвазивные биомаркеры тяжести БА у детей, что прежде всего важно для мониторинга течения заболевания и оптимизации терапии. Тем не менее для внедрения метода в клиническую практику требуются дополнительные исследования на значительно более крупной когорте пациентов, стандартизация процедуры концентрирования образцов и определение четких пороговых значений для различных фенотипов астмы. Ограничением исследования является относительно небольшое количество пациентов с тяжелой астмой, что требует осторожности при интерпретации результатов для этой подгруппы. Тем не менее, полученные данные демонстрируют перспективность использования КВВ для неинвазивной оценки локального воспаления дыхательных путей у детей с БА.

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования «Разработка технологий оценки факторов риска и маркеров неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей», (№ 1024070500020-3-3.2.3), выполняемой в НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН в 2024-2026 гг.

Funding Sources

This study was carried out within the framework of the exploratory scientific research ‘Development of technologies for assessing risk factors and markers of uncontrolled course of bronchial asthma in children’ (№ 1024070500020-3-3.2.3), carried out at the Research Institute of Medical Problems of the North FRC KSC SB RAS in 2024-2026.

 10.46235/1028-7221-17272-HSM

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Концентрации и частоты детекции выше нижнего предела количественного определения изученных интерлейкинов в конденсате выдыхаемого воздуха в группе контроля и у детей с БА (пг/мл; n, %).
Table 1. Concentrations and detection frequencies above the lower limit of quantitative determination of the studied interleukins in exhaled air condensate in the control group and in children with asthma (pg/ml; n, %).

Интерлейкины Interleukins	**Контроль** Control **n = 65**	**Астма** Asthma **n = 104**	**p**
ИЛ-4, концентрация, пг/мл IL-4, concentration, pg/ml	0.00 (0.00–0.38) [0.00–3.62]	0.38 (0.00–0.38) [0.00–3.62]	0.149
ИЛ-4, частота детекции > 1.12 пг/мл IL-4, detection rate > 1.12 pg/ml	28 (43.1%)	57 (54.8%)	0.138
ИЛ-5, концентрация, пг/мл IL-5, concentration, pg/ml	0.00 (0.00–0.01) [0.00–0.06]	0.00 (0.00–0.01) [0.00–0.04]	0.670
ИЛ-5, частота детекции > 0.12 пг/мл IL-5, detection rate > 0.12 pg/ml	17 (26.2%)	31 (29.8%)	0.608
ИЛ-13, концентрация, пг/мл IL-13, concentration, pg/ml	0.00 (0.00–0.01) [0.00–1.83]	0.01 (0.00–0.01) [0.00–0.13]	0.015
ИЛ-13, частота детекции > 0.23 пг/мл IL-13, detection rate > 0.23 pg/ml	20 (30.8%)	56 (53.9%)	0.003
ИЛ-17А, концентрация, пг/мл IL-17A, concentration, pg/ml	0.00 (0.00–0.04) [0.00–0.21]	0.04 (0.00–0.04) [0.00–0.28]	0.001
ИЛ-17А, частота детекции > 0.33 пг/мл IL-17A, detection rate > 0.33 pg/ml	18 (27.7%)	60 (57.7%)	0.001

Примечание: p – значения по U-тесту Манна-Уитни и тесту Пирсона $\chi 2$. Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) [Min-Max].
Note: p – values according to the Mann-Whitney U-test and the Pearson test $\chi 2$. The data is presented as the median (interquartile range) [Min-Max].

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

Таблица 2. Частоты детекции изученных интерлейкинов выше нижнего предела количественного определения в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с различной степенью тяжести БА (n, %).

Table 2. Detection frequencies of the studied interleukins above the lower limit of quantitative determination in exhaled air condensate in children with varying degrees of asthma severity (n, %).

Интерлейкины Interleukins	**Контроль** Control **(n=65)**	**Легкая БА** Mild bronchial asthma **(n=58)**	**Среднетяжелая БА** Moderate bronchial asthma **(n=35)**	**Тяжелая БА** Severe bronchial asthma **(n=11)**	**p**
	0	1	2	3	
ИЛ-4 (> 1.12 пг/мл) IL-4 (> 1.12 pg/ml)	28 (43.1%)	35 (60.3%)	16 (45.7%)	6 (54.6%)	
ИЛ-5 (> 0.12 пг/мл) IL-5 (> 0.12 pg/ml)	17 (26.2%)	20 (34.5%)	9 (25.7%)	2 (18.2%)	
ИЛ-13 (> 0.23 пг/мл) IL-13 (> 0.23 pg/ml)	20 (30.8%)	32 (55.2%)	16 (45.7%)	8 (72.7%)	0-1=0.010 0-3=0.015
ИЛ-17А (> 0.33 пг/мл) IL-17A (> 0.33 pg/ml)	18 (27.7%)	30 (51.7%)	23 (65.7%)	7 (63.6%)	0-1=0.009 0-2<0.001 0-3=0.034

Примечание: использован двусторонний точный тест Фишера; представлены только значения $p < 0.05$.

Note: A two-sided accurate Fischer test was used; only values of $p < 0.05$ are presented.

 10.46235/1028-7221-17272-HSM

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Смольникова Марина Викторовна, к.б.н., руководитель группы молекулярно-генетических исследований, ведущий научный сотрудник;
адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г;
телефон: 8(391)228-06-81;
e-mail: smarinv@yandex.ru

Smolnikova Marina Viktorovna, PhD, Head of the Molecular Genetic Research Group, Leading Researcher;
telephone: 8(391)228-06-81;
e-mail: smarinv@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Горбачева Нина Николаевна, старший научный сотрудник;

Gorbacheva Nina Nikolaevna, senior researcher;

Терещенко Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей;
Tereshchenko Sergey Yurevich, M.D. (Medicine), Professor, Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17272-HSM

Блок 3. Метаданные статьи

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ МУЛЬТИПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЛ-13 И ИЛ-17А

HIGH-SENSITIVITY MULTIPLEX ANALYSIS OF INTERLEUKINS IN EXHALED BREATH CONDENSATE FROM CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA: DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IL-13 AND IL-17A

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
ИЛ-13 И ИЛ-17А У ДЕТЕЙ С АСТМОЙ

IL-13 AND IL-17A IN CHILDREN WITH ASTHMA

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, конденсат выдыхаемого воздуха, мультиплексный анализ, интерлейкин-13, интерлейкин-17А.
Keywords: asthma, children, exhaled breath condensate, multiplex analysis, interleukin-13, interleukin-17A.

Иммунологические чтения в Челябинске.
Количество страниц текста – 5,
Количество таблиц – 2,
Количество рисунков – 0.
12.05.2025

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17272-HSM

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Левина Д.И. Поверхностно-активные свойства конденсата выдыхаемого воздуха (новый способ исследования функций легких). // Терапевтический архив. – 1980. – Т.53, №.3. – С.:65–68.	**Sidorenko G.I., Zborovskiĭ E.I., Levina D.I. Surface-active properties of the exhaled air condensate (a new method of studying lung function).** *J. Ter Arkh., 1980, Vol. 52, no. 3, pp. 65-68.*	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6892965/
2	Global Asthma Report 2021. Global Asthma Network. Available At: https://Globalasthmareport.Org [Accessed: January 30.]	-	https://Globalasthmareport.Org
3	Hao W., Li M., Zhang C., Zhang Y., Wang P. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate and peripheral blood of healthy donors and stable COPD patients. J. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019, Vol. 41, no. 2, pp. 224-230.	-	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08923973.2019.1609496 [doi: 10.1080/08923973.2019.1609496]

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

4	Horváth I., Hunt J., Barnes P.J., Alving K., Antczak A., Baraldi E., Becher G., Van Beurden W.J., Corradi M., Dekhuijzen R., Dweik R.A., Dwyer T., Effros R., Erzurum S., Gaston B., Gessner C., Greening A., Ho L.P., Hohlfeld J., Jöbsis Q., Laskowski D., Loukides S., Marlin D., Montuschi P., Olin A.C., Redington A.E., Reinhold P., Van Rensen E.L., Rubinstein I., Silkoff P., Toren K., Vass G., Vogelberg C., Wirtz H. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. Eur Respir J., 2005, Vol. 26, no. 3, pp. 523-548.	-	https://publications.ersnet.org/content/erj/26/3/523 [doi: 10.1183/09031936.05.00029705]
5	Kasule G.W., Hermans S., Semugenze D., Wekiya E., Nsubuga J., Mwachan P., Kabugo J., Joloba M., García-Basteiro A.L., Ssengooba W. Non-sputum-based samples and biomarkers for detection of Mycobacterium tuberculosis: the hope to improve childhood and HIV-associated tuberculosis diagnosis. Eur J. Med Res., 2024, Vol. 29, no. 1, 502.	-	https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-024-02092-z [doi: 10.1186/s40001-024-02092-z]
6	Kita K., Gawinowska M., Chełmińska M., Niedoszytko M. The Role of Exhaled Breath Condensate in Chronic Inflammatory and	-	https://www.mdpi.com/1422-0067/25/13/7395

	Neoplastic Diseases of the Respiratory Tract. Int J. Mol Sci., 2024, Vol. 25, no. 13, 7395.		[doi: 10.3390/ijms25137395]
7	Maison N., Omony J., Illi S., Thiele D., Skevaki C., Dittrich A.M., Bahmer T., Rabe K.F., Weckmann M., Happle C., Schaub B., Meyer M., Foth S., Rietschel E., Renz H., Hansen G., Kopp M.V., Von Mutius E., Grychtol R., Fuchs O., Roesler B., Welchering N., Kohistani-Greif N., Kurz J., Landgraf-Rauf K., Laubhahn K., Liebl C., Ege M., Hose A., Zeitlmann E., Berbig M., Marzi C., Schauberger C., Zissler U., Schmidt-Weber C., Ricklefs I., Diekmann G., Liboschik L., Voigt G., Sultansei L., Nissen G., König I.R., Kirsten A.M., Pedersen F., Watz H., Waschki B., Herzmann C., Abdo M., Biller H., Gaede K.I., Bovermann X., Steinmetz A., Husstedt B.L., Nitsche C., Veith V., Szewczyk M., Brinkmann F., Malik A., Schwerk N., Dopfer C., Price M., Jirmo A.C., Habener A., Deluca D.S., Gaedcke S., Liu B., Calveron M.R., Weber S., Schildberg T., Van Koningsbruggen-Rietschel S., Alcazar M. T2-high asthma phenotypes across lifespan. Eur Respir J., 2022, Vol. 60, no. 3, 2102288.	-	https://publications.ersnet.org/content/erj/60/3/2102288 [doi: 10.1183/13993003.02288-2021]

8	Montesi S.B., Mathai S.K., Brenner L.N., Gorshkova I.A., Berdyshev E.V., Tager A.M., Shea B.S. Docosatetraenoyl LPA is elevated in exhaled breath condensate in idiopathic pulmonary fibrosis. BMC Pulm Med., 2014, Vol. 14, 5.	-	https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-14-5 [doi: 10.1186/1471-2466-14-5]
9	Nessen E., Toussaint B., Israëls J., Brinkman P., Maitland-Van Der Zee A.H., Haarman E. The Non-Invasive Detection of Pulmonary Exacerbations in Disorders of Mucociliary Clearance with Breath Analysis: A Systematic Review. J. Clin Med., 2024, Vol. 13, no. 12, 3372.	-	https://www.mdpi.com/2077-0383/13/12/3372 [doi: 10.3390/jcm13123372]
10	Pleil J.D., Wallace M.A.G., Madden M.C. Exhaled breath aerosol (EBA): the simplest non-invasive medium for public health and occupational exposure biomonitoring. J. Breath Res., 2018, Vol. 12, no. 2, 027110.	-	https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1752-7163/aa9855 [doi: 10.1088/1752-7163/aa9855]
11	Steinke J.W., Lawrence M.G., Teague W.G., Braciale T.J., Patrie J.T., Borish L. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. J. Allergy Clin	-	https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)30809-5/fulltext [doi:

	Immunol., 2021, Vol. 147, no. 2, pp. 686-693.		10.1016/j.jaci.2020.05.039]
12	Stiegel M.A., Pleil J.D., Sobus J.R., Morgan M.K., Madden M.C. Analysis of inflammatory cytokines in human blood, breath condensate, and urine using a multiplex immunoassay platform. Biomarkers, 2015, Vol. 20, no. 1, pp. 35-46.	-	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/1354750X.2014.988646 [doi: 10.3109/1354750x.2014.988646]
13	Szunerits S., Dörfler H., Pagneux Q., Daniel J., Wadekar S., Woitrain E., Ladage D., Montaigne D., Boukherroub R. Exhaled breath condensate as bioanalyte: from collection considerations to biomarker sensing. J. Anal Bioanal Chem., 2023, Vol. 415, no. 1, pp. 27-34.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-022-04433-5 [doi: 10.1007/s00216-022-04433-5]
14	Thomas P.S., Lowe A.J., Samarasinghe P., Lodge C.J., Huang Y., Abramson M.J., Dharmage S.C., Jaffe A. Exhaled breath condensate in pediatric asthma: promising new advance or pouring cold water on a lot of hot air? A systematic review. J. Pediatr Pulmonol., 2013, Vol. 48, no. 5, pp. 419-442.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23401497/ [doi: 10.1002/ppul.22776]

10.46235/1028-7221-17272-HSM

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)