

Т.С. Соколова, И.Ю. Шевелев, Д.С. Собакин, О.С. Федорова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Метаболиты, ассоциированные с бронхиальной астмой у детей: систематический обзор

Контактная информация:

Соколова Татьяна Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, e-mail: sokolova.ts@ssmu.ru

Статья поступила: 30.05.2025, принята к печати: 16.12.2025

Обоснование. С развитием современных омиксных технологий возрос интерес к поиску в разных биологических материалах биомаркеров как нового диагностического инструмента в будущей неинвазивной диагностике бронхиальной астмы (БА), особенно тех, которые можно использовать в клинической практике. В связи с этим появилась потребность в систематизации данных об особенностях метаболических профилей у детей с БА и о выявлении биохимических реакций, связанных с патогенезом заболевания. **Цель исследования** — обобщить результаты исследований метаболитов, определенных методом масс-спектрометрии и ассоциированных с БА у детей. **Методы.** В обзор включали исследования с участием детей с БА в возрасте до 18 лет, у которых изучали метаболом (совокупность эндогенных метаболитов, образующихся в процессе обмена веществ в организме) в биологических образцах, полученных с использованием неинвазивных или малоинвазивных методов, с применением методов масс-спектрометрии. Поиск опубликованных работ выполнен в базах данных Medline и eLibrary. Период поиска — до августа 2025 г. **Результаты.** Обнаружено 29 исследований, в которых анализировали метаболом в образцах конденсата выдыхаемого воздуха (13 исследований), сыворотки крови (11), мочи (5) и кала (1). Нецелевой анализ метаболитов выполнен в 18 исследованиях, целевой — в 11. В числе метаболитов изучали соединения, связанные с обменом липидов, белков и аминокислот, окислительным стрессом, соединения никотинамидного пути, летучие органические соединения, желчные кислоты, гемовые метаболиты. **Заключение.** Выявлены многочисленные изменения молекулярного профиля у детей с БА. Многие из метаболитов при БА ассоциированы с воспалительными процессами.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, биомаркеры, метаболом, масс-спектрометрия, систематический обзор

Для цитирования: Соколова Т.С., Шевелев И.Ю., Собакин Д.С., Федорова О.С. Метаболиты, ассоциированные с бронхиальной астмой у детей: систематический обзор. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(6):418–430. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i6.2997>

Tatiana S. Sokolova, Ivan Yu. Shevelev, Danil S. Sobakin, Olga S. Fedorova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Metabolites Associated with Bronchial Asthma in Children: Systematic Review

Objectives. With the development of modern omix technologies, there has been an increased interest in searching for biomarkers in various biological materials as a new diagnostic tool in the future noninvasive diagnostics of bronchial asthma (BA), especially those that can be used in clinical practice. Therefore, there is a need to systematize data on the features of metabolic profiles in children with asthma and to identify biochemical reactions associated with the pathogenesis of the disease. **Objective. The aim of the study is to** summarize the results of studies of metabolites determined by mass spectrometry and associated with bronchial asthma in children. **Methods.** The review included studies involving children with bronchial asthma under the age of 18, where a metabolome (a set of endogenous metabolites formed during metabolism in the body) was studied in biological samples obtained using noninvasive or minimally invasive methods by mass spectrometry methods. The search for published papers is performed in the Medline and eLibrary databases. The search period: until August 2025. **Results.** 29 studies were found where the metabolome was analyzed in exhaled air condensate samples (13 studies), blood serum (11), urine (5), and feces (1). Non-targeted analysis of metabolites was performed in 18 studies, targeted in 11. Among the metabolites, compounds related to the metabolism of lipids, proteins and amino acids, oxidative stress, compounds of the nicotinamide pathway, volatile organic compounds, bile acids, and heme metabolites were studied. **Conclusion.** Numerous changes in the molecular profile in children with bronchial asthma have been identified. Many of the metabolites in bronchial asthma are associated with inflammatory processes.

Keywords: children, bronchial asthma, biomarkers, metabolome, mass spectrometry, systematic review

For citation: Sokolova Tatiana S., Shevelev Ivan Yu., Sobakin Danil S., Fedorova Olga S. Metabolites Associated with Bronchial Asthma in Children: Systematic Review. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2025;24(6):418–430. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i6.2997>

ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма (БА) у детей остается глобальной проблемой в связи с высокой распространенностью, хроническим течением, снижением качества жизни пациентов и членов их семей, значительным экономическим бременем болезни [1]. БА является гетерогенным и вариабельным по течению заболеванием, проявляющимся множеством фенотипов и эндотипов, определяемых особенностями патогенеза, клинических проявлений и реакцией на лечение [2]. В этой связи актуальным остается поиск надежных биомаркеров, позволяющих прогнозировать заболевание у детей в раннем возрасте. В последнее десятилетие большое внимание в развитии и течении БА у детей уделяется изучению роли низкомолекулярных соединений, составляющих метаболом — совокупность эндогенных метаболитов, образующихся в процессе обмена веществ в организме [3]. Изменения концентраций метаболитов могут возникать до манифестации клинических проявлений БА, свидетельствуя о развитии аллергического воспаления дыхательных путей [3].

Ранее в систематических обзорах были изучены результаты исследований метаболитического профиля конденсата выдыхаемого воздуха у взрослых с БА [4], в том числе в сравнении с пациентами с другими респираторными заболеваниями [5], а также у детей для определения фенотипов БА и ее фармакометабономики [6]. Обобщение результатов исследований метаболитов, ассоциированных с БА в детском возрасте, в других биологических средах не проводили. Систематический обзор таких исследований необходим для выявления ключевых последовательностей биохимических реакций, связанных с патогенезом БА, и определения конкретных метаболитов для дальнейших исследований их потенциала в качестве диагностических или прогностических инструментов в клинической практике. Необходимость раздельного анализа исследований у взрослых и детей с БА обусловлена различиями в иммунологических механизмах [7] и морфологических изменениях [8] при БА в разных возрастных группах, а также, предположительно, меньшим воздействием у детей в сравнении со взрослыми других, помимо БА, экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на метаболом [9].

Цель исследования

Обобщить результаты исследований метаболитов, определенных методом масс-спектрометрии и ассоциированных с БА у детей.

МЕТОДЫ

Описание исследования выполнено в соответствии с рекомендациями руководства PRISMA 2020 [10].

Критерии соответствия

Критерии включения:

- исследования с участием детей в возрасте до 18 лет с БА с/без детей контрольной группы;
- предмет исследований — метаболом (совокупность эндогенных метаболитов, образующихся в процессе обмена веществ в организме: аминокислоты, пептиды, углеводы, жиры, нуклеотиды и производные данных классов соединений) биологических образцов,

полученных неинвазивным (конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ), моча, стул) или малоинвазивным способом (сыворотка крови);

- метод исследования метаболома — масс-спектрометрия, газовая хроматография (ГХ-МС) или жидкостная хроматография (ЖХ-МС).

Требования к способу получения биологических образцов определены с учетом простоты сбора, меньших требований к подготовке пациента, безболезненности и минимального риска осложнений. Метод анализа метаболитов (масс-спектрометрия) выбран с учетом его высокой аналитической чувствительности, высокопроизводительного скрининга, идентификации большого числа соединений и анализа сложных смесей с возможностью селективного выделения компонентов — в отличие от спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопии), которая в большей степени подходит для точного количественного анализа метаболитов, например, с целью создания диагностических референсов.

Критерии не включения:

- отсутствие доступа к полным текстам публикаций;
- исследование метаболитов экзогенной природы (вещества окружающей среды);
- экспериментальные/пилотные исследования с размером выборки меньше 10 пациентов.

В обзоре не анализировали данные метаболомного профиля детей, страдающих другим заболеванием (бронхиолит, атопический дерматит), при наличии таковых в отобранных работах.

Источники информации

Поиск выполнен в базах данных Medline (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) и eLibrary (<https://elibrary.ru>). Период поиска — до 31 августа 2025 г.

Стратегия поиска

В Medline поиск проведен с использованием следующего поискового запроса: Asthma OR Wheez* AND (mass spectrometry OR MS OR liquid chromatography-mass spectrometry OR LC-MS OR gas chromatography-mass spectrometry OR GC-MS). Поиск ограничили, включив фильтр «детский возраст» (Age: Child: birth-18 years).

В eLibrary использовали раздел «Расширенный поиск». Поисковый запрос включал следующие ключевые слова (без кавычек): бронхиальная астма И дети И (масс-спектрометрия или метаболомика). В диалоговом окне «Где искать?» поиск определяли следующими критериями: «в названии», «в аннотации», «в ключевых словах», «в полном тексте публикации». «Тип публикации» определяли как «статьи в журналах». Дополнительные условия поиска: включение опций «искать с учетом морфологии» и «искать в публикациях, имеющих полный текст на eLibrary.Ru».

Процесс отбора

В обнаруженных по ключевым словам и включенным фильтрам статьях просматривали заголовки и авторское резюме, исключали обзоры и оригинальные исследования, не содержащие данных о метаболомном профилировании образцов у пациентов с БА. Отбор ста-

тей выполнен двумя исследователями (Т.С. Соколовой и И.Ю. Шевелевым) независимо друг от друга. Списки статей, отобранных для изучения полнотекстовых версий, сверяли. При обнаружении расхождений в списке, а также при анализе полнотекстовой статьи решение о релеванности работы принимали после обсуждения с привлечением третьего исследователя (О.С. Федоровой). Дополнительно выполнен поиск по спискам литературы в тех источниках, которые были отобраны для анализа полнотекстовых версий.

Процесс сбора данных

Сбор данных из релевантных источников осуществляли два исследователя независимо друг от друга в таблицы Microsoft Excel по предварительно согласованным заголовкам. При сравнении данных таблиц в случае обнаружения расхождений, в первую очередь, проводилась самопроверка исследователем, а затем, при необходимости, обсуждение расхождений с привлечением третьего исследователя.

Данные

Собирали данные об авторах, годе публикации статьи, стране, где проводилось исследование, дизайне исследования (определяли по формулировке, указанной в статье, или устанавливали самостоятельно в соответствии с разъяснениями руководства STROBE [11]), характеристиках исследуемых выборок, методе анализа метаболомного профиля, взятых биологических образцов и результатах исследований, отобранных после прочтения полных текстов. В числе результатов сохраняли сведения об исследованных метаболитах, их концентрациях в случае статистически значимых различий сравниваемых групп (дети с БА и контрольная группа, в проспективных исследованиях сравнение групп с реализованным исходом заболевания и без), а также результаты статистического анализа (p -значения).

Оценка риска систематической ошибки для релевантных источников

Оценку риска систематической ошибки для исследований, включенных в обзор, не проводили из-за отсутствия валидированного инструмента для такой оценки поперечных исследований.

Показатели эффекта

Выбор показателя эффекта был затруднен многообразием изученных биоматериалов, измеряемых целевых показателей и целью анализа метаболитов (целевой, нецелевой). В этой связи для описания количественных показателей использовали данные о медиане и значениях первого/третьего квартилей, или среднем арифметическом значении, его средней ошибке, или 95% доверительном интервале (ДИ). В исследованиях с многофакторными диагностическими моделями эффект оценивали по площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности и точности модели. Для исследований «случай – контроль» указывали величину отношения шансов (ОШ). Для всех исследований учитывали оценки p -значений.

Синтез результатов

Не проводили.

Оценка селективной публикации результатов

Оценку систематической ошибки, связанной с непубликацией или выборочной публикацией данных, не проводили. Проведение статистического или графического анализа селективной публикации результатов, например, с использованием теста Эггера или воронкообразной диаграммы, не представляется возможным в связи с невозможностью представить данные эффекта в единой метрике.

Оценка достоверности совокупности доказательств

Не проводили.

РЕЗУЛЬТАТЫ

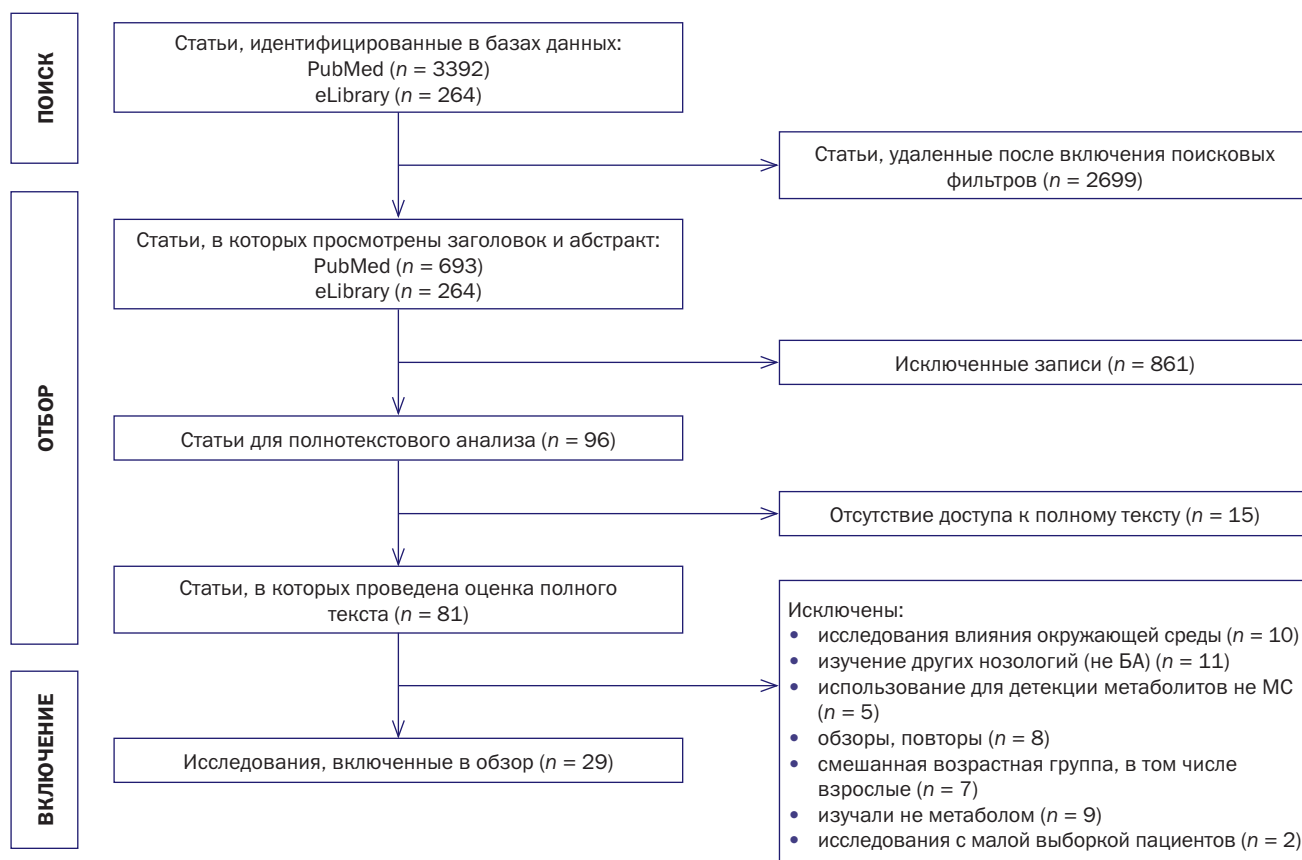
Отбор исследований

В результате поиска были выделены 3392 публикации, индексируемые в Medline, и 264 — в eLibrary. После включения фильтров удалены 2699 публикаций. После просмотра заголовков и абстрактов исключена 861 работа, еще 15 не были доступны в полнотекстовом формате. После изучения полных текстов 81 публикации, из них 11 российских исследователей, в обзор включены 29 работ (в одном исследовании концентрации метаболитов изучали в разных биообразцах). Причины невключения 52 работ перечислены на рисунке. Из 11 российских исследований в 5 исследованиях изучали не метаболом, а микроэлементный статус больных или протеом, в 3 включали пациентов не с БА, две работы — литературные обзоры, в одном исследовании выборка была смешанной по возрасту, включала как детей, так и взрослых. Таким образом, ни одно российское исследование в обзор не включено.

Характеристика исследований

Из 29 исследований, включенных в обзор, 21 определено как поперечное [12–32], 3 — когортные [33–35], 4 — «случай – контроль» [33, 36–38], 1 — рандомизированное контролируемое исследование [39]. Наибольшее количество исследований ($n = 18$) проведено в странах Европейского союза [12–19, 21–27, 30, 32, 33, 38], 8 — в США [20, 31, 34–38], 3 — в Китае [28, 29, 37]. В большинстве исследований ($n = 28$) изучали метаболомный профиль у детей с БА в сравнении со здоровыми. Возраст детей в исследованиях варьировал от 6 мес до 18 лет. Поиск метаболомных маркеров для диагностики БА был проведен в 20 [12–18, 20–23, 25, 26, 29–32, 35, 37, 38], в целях прогнозирования течения заболевания — в 4 [14, 24, 27, 28], фенотипирования БА — в 3 [19, 33, 34], изучения влияния факторов риска на развитие БА — в 3 исследованиях [36, 39, 40]. В 13 публикациях сообщалось об изучении метаболитов в конденсате выдыхаемого воздуха [12–15, 17, 18, 22, 23, 25–27, 32], в 11 — в сыроворотке крови [16, 20, 21, 30, 31, 33–37, 39, 40], в пяти — в моче [16, 19, 28, 29, 38], в одном исследовании [39] — в образцах кала. Нецелевой метаболомный анализ был проведен в 18 исследованиях, в остальных работах представлены результаты целевого анализа метаболитов (см. таблицу). В общей сложности проанализировано 17 357 масс-спектрометрических пиков, из которых 283 (1,63%) вещества статистически значимо ($p < 0,05$) ассоциировали с БА.

Рисунок. Блок-схема процесса и результатов поиска публикаций
Figure. Flow chart for publications search process and results



Примечание. БА — бронхиальная астма; МС — масс-спектрометрия.
 Note. БА (БА) — bronchial asthma; MS (MC) — mass-spectrometry.

Результаты отдельных исследований

Метаболические пути, выявленные как значимые более чем в одном исследовании, включали приведенные ниже (см. таблицу).

1. Липидный обмен.

- А. Эйкозаноиды. Повышение этих биомаркеров (простагландины (PgEM, PgD₂, кето-PgF_{1a}), лейкотриены (LTC₄, LTB₄)) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у детей с БА обнаружено в трех исследованиях [12–14]. У детей с неконтролируемой БА обнаружено повышение изомера простагландина-F_{2α}-8-изопростана [24].
- В. В сыворотке крови детей с БА обнаружены сниженные концентрации церамидов (d16:1/24:1, d18:1/22:1), сфингомиелинов (d17:1/14:0, d16:1/15:0) и (d18:0/20:0, d16:0/22:0) [20,33], но дополнительный статистический анализ показал, что «значимый» результат сфингомиелинов в 93% мог быть ложным [33]. В другом исследовании [34], наоборот, у детей с БА (когорта COPSAC 2010) обнаружено повышение концентрации церамида (d16:1/24:0).

2. Белковый обмен

- А. Метаболиты аргинина в КВВ и сыворотке крови. Концентрация асимметричного диметиларгинина (АДМА) у детей с БА была выше в КВВ [15], но не в моче [16]. Также в этом исследовании в моче

без значимых изменений был L-аргинин, который был повышен в сыворотке крови у детей с БА [30].

- В. L-валин. У детей с БА в двух исследованиях обнаружено снижение концентрации метаболита в сыворотке крови [20, 30].

3. Окислительный стресс

- А. 3-Нитротирозин (3-NT). Результаты неоднозначны (данные двух исследований), что могло быть следствием небольших выборок (< 20 детей с БА).

Отмечена высокая диагностическая ценность ЛОС-профилей в КВВ [25, 26, 32], которые, по данным некоторых исследований, достигали точности классификации до 98%, чувствительности — 96%, специфичности — 95% [32].

ОБСУЖДЕНИЕ

Обзор исследований показал, что с БА, ее тяжестью, обострениями и фенотипами связаны 283 метаболита, относящихся к разным группам соединений. Статистически значимые различия концентраций метаболитов у детей с БА и здоровых детей обнаружены в 28 исследованиях. Только в одном исследовании в результате целевого анализа концентрации 3-нитротирозина в КВВ значимых различий не выявлено [23], что могло быть связано с небольшой выборкой участников.

Таблица. Характеристика метаболических исследований ($n = 29$) при участии детей с бронхиальной астмой
Table. Characteristics of metabolic studies ($n = 29$) in children with bronchial asthma

№	Авторы	Метод	Вариант анализа	Дизайн исследования	Группы исследования	Изученные метаболиты и метаболические пути	Результаты
Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) — 13 публикаций							
1	Montuschi P. и соавт. [1,2]	ЖХ-МС/МС	Целевой анализ	Поперечное исследование	15 — здоровые; 47 — с БА	Лейкотриен В4 (LTB4)	Здоровые дети: 87,5 пг (82,5; 102,5); дети с БА (без ГК): 255,1 пг (175,0; 314,7), $p < 0,001$; дети с БА (на терапии ГК): 125,0 пг (25,0; 245,0), $p < 0,01$
2	Glowacka E. и соавт. [1,3]	ВЭЖХ-МС	Целевой анализ	Поперечное исследование	25 — здоровые; 33 — с БА	Простагландины: PgE2, PgD2, PgEM (тетранор-PgEM), 6-кето-PgF1a. Лейкотриены: LTB4, LTC4, LTD4, LTE4, транс-LTC4. Тромбоксаны: 11-дегидро-ТХВ2. Липоксины: АХА4. Метаболиты арахидоновой кислоты: 5-НЕТЕ, 12-НЕТЕ, 15-НЕТЕ	Концентрация 7 из 13 метаболитов была выше в группе БА: PgEM — $p < 0,001$, PgD2 — $p < 0,001$, кето-PgF1a — $p = 0,03$, LTC4 — $p < 0,001$, транс-LTC4 — $p = 0,04$, 5-НЕТЕ — $p = 0,02$, дегидро-ТХВ2 — $p = 0,02$. Разработан коэффициент классификации астмы по эйкозаноидам EACR (чувствительность — 91,4%; специфичность — 92,0%; положительное прогностическое значение — 94,1%; отрицательное прогностическое значение — 88,5%)
3	Sachs-Olsen C. и соавт. [1,4]	ВЭЖХ-МС	Целевой анализ	Поперечное исследование	27 — тяжелая БА; 80 — БА легкой и средней степени тяжести; 24 — здоровые	Эйкозаноиды 15- и 5-липоксигеназного пути	Концентрация эйкозаноидов выше в группе БА: эоксины (C4, D4, E4) ($p < 0,001$), 15-НЕТЕ ($p < 0,001$), LTC4 ($p < 0,001$)
4	Baraldi E. и соавт. [2,2]	ЖХ-МС/МС	Целевой анализ	Поперечное исследование*	18 — здоровые; 20 — с БА	3-нитротирозин (3-NT)	Здоровые дети: 0,04% (отношение нитротирозин/тирозин $\times 100$), дети с БА: 0,23%, $p < 0,001$
5	Celio S. и соавт. [2,3]	ГХ-МС и ВЭЖХ-МС	Целевой анализ	Поперечное исследование*	18 — здоровые; 12 — с БА	3-нитротирозин (3-NT)	Здоровые дети — 2,51 (1,22; 3,51), дети с БА — 1,46 (0,88; 2,02), $p = 0,24$
6	Carrao S. и соавт. [1,5]	УВЭЖХ-МС	Целевой анализ	Поперечное исследование	65 — здоровые; 77 — с БА	Асимметричный диметиларгинин (АДМА)	Дети с БА: 0,12 АДМА/тирозин (0,05; 0,3), здоровые дети: 0,07 АДМА/тирозин (0,05; 0,12), $p = 0,017$
7	Caldeira M. и соавт. [1,8]	ГХ-МС	Целевой анализ	Поперечное исследование*	15 — здоровые; 35 — с БА	44 метаболита: алканы (линейные и разветвленные), кетон, ароматические углеводороды, альдегиды, карбоновые кислоты, терпеноиды, спирты, другие соединения	Модель, содержащая 28 ЛОС, классифицировала случаи БА и здоровых с точностью 88%
8	Carrao S. и соавт. [2,4]	ГХ-МС	Целевой анализ	Поперечное исследование*	13 — с контролируемой БА; 7 — с неконтролируемой БА	8-изопропан	Неконтролируемая БА — $68,0 \pm 10,3$ пг/мл, контролируемая БА — $32,8 \pm 6,6$ пг/мл, $p = 0,008$

Таблица. Продолжение
Table. Continuation

№	Авторы	Метод	Вариант анализа	Дизайн исследования	Группы исследования	Изученные метаболиты и метаболические пути	Результаты
9	Dallinga J.W. и соавт. [25]	GX-MS	Нецелевой анализ	Поперечное исследование*	57 — здоровые; 63 — с БА	945 ЛОС: углеводороды (в том числе разветвленные), карбоновые кислоты, кетоны, ароматические соединения, диоксид углерода, другие летучие компоненты	Диагностическая модель, включающая 8 ЛОС: точность — 92%, чувствительность — 89%, специфичность — 95%
10	Caldeira M. и соавт. [32]	GX-MS	Нецелевой анализ	Поперечное исследование*	27 — здоровые; 32 — с БА	Более 350 соединений: алканы (линейные и разветвленные), циклоалканы, алкены, альдегиды, кетоны, ароматические соединения, терпеноиды, сложные эфиры	Модель, содержащая 6 алканов (нонан, 2,2,4,6,6-пентаметилгептан, декан, 3,6-диметилдекан, додекан и тетрадекан). Точность классификации — 98%, чувствительность — 96%, специфичность — 95%. $Q^2 = 0,9$
11	Gahleitner F. и соавт. [26]	GX-MS	Нецелевой анализ	Поперечное исследование*	10 — здоровые; 11 — с БА	1-(метилсульфанил)пропан, этилбензол, 1,4-дихлорбензол, лимонен, 2-октенал, октадецен, 1-изопропил-3-метилбензол, 1,7-диметилнафталин	Концентрация всех 8 метаболитов была выше в группе БА ($p < 0,05$). Правильная классификация 100% случаев БА и 10 из 12 здоровых детей
12	Gmachowska K. и соавт. [27]	GX-MS	Нецелевой анализ	Поперечное исследование*	42 — с БА и ≥ 3 обострений за последний год; 38 — с БА без обострений	Изучение ЛОС в КВВ	Концентрация циклогексанола, бензола, бензальдегида выше в группе с частыми обострениями БА ($p = 0,085$)
13	Houssni L. и соавт. [17]	GX-MS	Нецелевой анализ	Поперечное исследование	40 — здоровые; 41 — с БА	Жирные кислоты и их производные, метиловые эфиры, альдегиды, фураны, серосодержащие соединения, силиконы, кетоны	Концентрация всех 89 маркеров была выше в группе с БА ($p < 0,05$). Разработанная модель с AUC 0,84 (95% ДИ 0,72–0,94). Точность классификации — 74,7% (95% ДИ 62,8–86,1%)
Моча — 5 публикаций							
14	Mattaruscchi E. и соавт. [19]	ЖХ-МС	Нецелевой анализ	Поперечное исследование*	41 — с БА; 12 — здоровые	Урокаиновая кислота, метилимидазоуксусная кислота, фрагмент дипептида Ile-Pro, урোকортисол, урোকортизон	Концентрация урокаиновой кислоты, метилимидазоуксусной кислоты и фрагмент дипептида Ile-Pro снижены в группе с БА. Характеристики модели: $R^2 = 0,85$, $Q^2 = 0,75$, 98% правильных классификаций БА и 100% — здоровых
15	Li J. и соавт. [28]	ВЭЖХ-МС	Нецелевой анализ	Поперечное исследование*	21 — здоровые; 19 — с обострением БА	Биомаркеры, связанные с нарушением метаболизма фенилаланина, тирозина и бета-аланина	Концентрация 5 из 26 метаболитов была выше в группе с обострениями БА: 13-L-гидропероксилинолевой кислоты ($p \leq 0,05$), гентизатного альдегида ($p \leq 0,05$), L-3-фенилмолочной кислоты ($p \leq 0,05$), гидрокортиновой кислоты ($p \leq 0,05$), гентизиновой кислоты ($p \leq 0,05$)
16	Sagato S. и соавт. [38]	УВЭЖХ-МС	Нецелевой анализ	Перспективное исследование с вложенным дизайном «случай – контроль»	13 — здоровые; 16 — с БА	Производные триптофана: 5-гидрокси-L-триптофан, индолуксусная кислота. Жирные кислоты: тиглиллин, N-акрилоилглицин. Производные фенолов: 3-гидроксигиппуровая кислота, дигидроферуловая кислота. Фосфолипиды: фосфатидилглицерин. Производные углеводов: 4-(4-дезоксид- α -D-глюкозурионил)-D-галактоуронат	Характеристики модели (данные 17 метаболитов): AUC = 0,99 и AUC = 0,88 при перекрестной проверке ($p = 0,002$)

Таблица. Продолжение
Table. Continuation

№	Авторы	Метод	Вариант анализа	Дизайн исследования	Группы исследования	Изученные метаболиты и метаболические пути	Результаты
17	Tao J. и соавт. [29]	ГХ-МС	Нецелевой анализ	Поперечное исследование*	29 — здоровые; 37 — с неконтролируемой БА; 43 — с контролируемой БА	Аминокислоты (включая ВСАА). Карбоновые кислоты. Пурины (мочевая кислота, ксантин, гипоксантин). Жирные кислоты (стеариновая, гептадекановая). Углеводные метаболиты. Производные аминокислот	Концентрация 8 из 223 метаболитов была выше в группе с БА: мочевой кислоты, стеариновой кислоты, треолита, ацетилгалактозамина, гептадекановой кислоты, аспарагиновой кислоты, ксантозина и гипоксантина. Характеристики модели: AUC = 0,985 (95% ДИ 0,945–1,0)
18	Hanusch B. и соавт. [16]	ГХ-МС	Целевой анализ	Многоцентровое поперечное исследование	16 — здоровые; 41 — с БА; 47 — с БА + АгД	L-аргинин (Arg), гомоаргинин (hArg), асимметричный диметиларгинин (ADMA), симметричный диметиларгинин (SDMA), диметиламин (DMA), нитрат и нитрит, малоновый диальдегид (MDA)	Дети с БА: 38,1 мкМ/мМ креатинина (35,0; 42,93 мкМ/мМ креатинина), здоровые дети: 33,9 мкМ/мМ (28,9; 40,6 мкМ/мМ креатинина) (p = 0,028)
Сыворотка крови — 11 публикаций							
19	Checkley W. и соавт. [40]	ВЭЖХ-МС	Целевой анализ	Вложенное исследование «случай – контроль»	49 — здоровые; 50 — с БА	308 метаболитов: аскорбиновая кислота, 2-изопропилмаловая кислота, шикимат-3-фосфат, 6-фосфо-D-глюкозат, восстановленный глутатион, ниацин, бетаин, гипоксантин, трегалозо-6-фосфат	У детей с БА концентрация 2-изопропилмаловой кислоты на 49% ниже, аскорбиновой кислоты на 43% ниже, шикимат-3-фосфата на 53% ниже, 6-фосфо-D-глюконата на 41% ниже, восстановленного глутатиона на 70% выше в сравнении с показателем в группе здоровых детей
20	Lee-Sarwar K. и соавт. [36]	ВЭЖХ-МС	Целевой анализ	Вложенное исследование «случай – контроль»	161 — здоровые; 84 — с БА	13 метаболитов — ПНЖК	Концентрация омега-3 и омега-6 (p < 0,05) ниже в группе детей с БА
21	Rago D. и соавт. [33]	УВЭЖХ-МС	Нецелевой анализ	Проспективное когортное исследование (когорты VDAART и COPSAC 2010)	VDAART: 198 — с БА; 223 — здоровые; COPSAC 2010: 42 — с БА; 534 — здоровые	Сфинголипиды (церамиды, сфингомиелины, фосфосфинголипиды (сфингалин-1-фосфат, сфингозин-1-фосфат)), другие липиды, аминокислоты	Концентрация церамидов (гликозил-N-стеароил-сфингозин) — β-оценка: –0,52 (95% ДИ от –0,78 до –0,25), p < 0,001, и сфингомиелинов ниже в группе с БА
22	Matysiak J. и соавт. [30]	ВЭЖХ-МС	Целевой анализ	Поперечное исследование*	13 — здоровые; 17 — с БА	Свободные аминокислоты	Из 42 метаболитов концентрация 3 ниже в группе БА: таурина (p < 0,05), L-валина (p < 0,05), DL-β-аминоизомасляной кислоты (p < 0,05); концентрация 2 выше: γ-амино-п-масляной кислоты (p < 0,05) и L-аргинина (p < 0,05)
23	Crestani E. и соавт. [20]	ЖХ-МС	Нецелевой анализ	Поперечное исследование*	20 — здоровые; 35 — с БА; 35 — с БА + пищевая аллергия	Сфинголипиды и церамиды, плазмалогены и лизофосфолипиды, жирные кислоты и глицериды, ароматические аминокислоты, вторичные желчные кислоты, триптофановые метаболиты, витамины и кофакторы	Концентрация 51 метаболита ниже в группе с БА: жирные кислоты (p < 0,005), сфинголипиды (p < 0,005), аминокислоты (лизин, лейцин, валин, треонин) (p < 0,005)
24	Kelly R.S. и соавт. [31]	ВЭЖХ-МС	Нецелевой анализ	Поперечное исследование*	Выборка 1: 191 — здоровые; 46 — БА. Выборка 2: 303 — здоровые; 108 — с БА	345 метаболитов: никотинамидные метаболиты, пиримидиновые метаболиты, желчные компоненты, пептиды, микробиомные метаболиты, стероиды, фосфолипиды	Обнаружены различия (p < 0,05) для: N1-метил-2-пиридон-5-карбоксамида — 2,79 (95% ДИ 1,10–7,97), таурохолат — 2,03 (95% ДИ 1,22–3,42), биливердин — 0,35 (95% ДИ 0,14–0,87), 5,6-дигидротримин — 0,44 (95% ДИ 0,21–0,86), п-крезол сульфат — 0,47 (95% ДИ 0,23–0,94)

Таблица. Окончание
Table. Ending

№	Авторы	Метод	Вариант анализа	Дизайн исследования	Группы исследования	Изученные метаболиты и метаболические пути	Результаты
25	Zheng P. и соавт. [37]	ВЭЖХ-МС	Нецелевой и целевой анализ	Рандомизированное контролируемое исследование	15 — здоровые; 35 — с БА	Эйкозаноиды (12(S)-HETE, 15(S)-HETE, 5(S)-HETE, 8(S)-HETE, 11(S)-HETE), жирные кислоты, гидроксикислоты/кетотетраеновые кислоты (HPETEs)	Концентрация метаболитов арахидоновой кислоты была выше в группе с БА: 12(S)-HETE (AUC = 0,94, $p < 0,0001$) 15(S)-HETE (AUC = 0,89, $p = 0,0028$)
26	Chen Y. и соавт. [34]	ЖХ-МС	Целевой анализ	Проспективное когортное исследование (когорты VDAART и COPSAC 2010)	VDAART: 198 — с БА; 223 — здоровые; COPSAC 2010: 42 — с БА; 534 — здоровые	77 сфинголипидов: керамиды (23), гексо/лактозилкерамиды (20), сфингомиелины (20), керамид-1-фосфаты (9), дигидрокерамиды, сфинганин/Спа1Ф, кетосфингозины, гексозилсфингозины	Концентрация керамид-1-фосфата и лактозилкерамидов была выше в группе с БА (ОШ 1,03, meta p -значение = 6,86E-03)
27	Hong X. и соавт. [35]	ЖХ-МС	Нецелевой анализ	Проспективное когортное исследование (средний период отслеживания 11,8 года с рождения)	171 — с БА; 41 — с БА и пищевой аллергии; 521 — здоровые	Стероидные метаболиты (андрогенные, прегненоловые), липиды (фосфолипиды, сфинголипиды), нуклеотиды (оротидин), аминокислоты и их производные, желчные кислоты	Концентрация 3 из 775 метаболитов была выше в группе детей с БА: оротидина — 4,73 (95% ДИ 2,2–10,2), N-ацетилметионина, сфингозина — 0,65 (95% ДИ 0,48–0,87). Концентрация 4-холестен-3-она была ниже в группе детей с БА — 0,52 (95% ДИ 0,35–0,77)
28	Rzetecka N. и соавт. [21]	ВЭЖХ-МС	Целевой анализ	Поперечное исследование*	13 — с БА; 10 — здоровые	Глицерофосфолипиды, сфинголипиды, аминокислоты, биогенные амины, ацилкарнитины, гексозы	Фосфатидилхолин 40:4 и коэффициент синтеза серотонина повышены в группе детей с БА. Фосфатидилхолины 36:0, 38:0, 28:1 и сфингомиелины 44:2 и 35:1 снижены в группе детей с БА
29	Hanusch B. и соавт. [16]	ГХ-МС	Целевой анализ	Многоцентровое поперечное исследование	41 — с БА; 47 — с БА + АтД; 16 — здоровые	L-аргинин (Arg), гомоаргинин (hArg), асимметричный диметиларгинин (ADMA), симметричный диметиларгинин (SDMA), диметиламин (DMA), нитрат и нитрит, малоновый диальдегид (MDA)	Концентрация нитратов и нитритов была выше в группе детей с БА ($p < 0,001$)
Кал — 1 публикация							
30	Lee-Sawyer K.A. и соавт. [39]	ЖХ-МС	Нецелевой анализ	Вложенное исследование «случай – контроль»	276 — здоровые; 85 — с БА	737 метаболитов: липиды (ПНЖК, диацилглицерины, эндоканнабиноиды), производные витамина Е (гамма-токоферол/бета-токоферол), производные аминокислот, производные желчных кислот, производные фенолов	Концентрация 3 из 737 метаболитов была ниже в группе детей с БА: ПНЖК ($\beta = -6,3$; $p < 0,05$), диацилглицерины ($\beta = -6,5$; $p < 0,05$), эндоканнабиноиды ($\beta = -6,5$; $p < 0,05$)

Примечание. Целевой анализ — количественное определение предварительно выбранных метаболитов, нецелевой анализ — поиск метаболитов без предварительного выбора мишеней, $<^*>$ — дизайн исследования в оригинальной работе не указан, определен авторами настоящего обзора. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Q_1 ; Q_3), где Q_1 — первый квартиль, Q_3 — третий квартиль, или среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка среднего. АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерapia; АтД — атопический дерматит; БА — бронхиальная астма; ВЭЖХ-МС — высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия; ГХ — глюкокортикоиды; ГХ-МС — газовая хроматография-масс-спектрометрия; ЖХ-МС/МС — жидкостная хроматография-масс-спектрометрия / масс-спектрометрия; ЛОС — летучие органические соединения; ОШ — отношение шансов; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; УВЭЖХ-МС — ультравысокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия; АUC (Area Under the ROC Curve) — площадь под кривой; β — коэффициент регрессии; EACR — Eicosanoids Asthma Classification Ratio; HETE — гидроксикислотатетраеновая кислота; Q^2 — перекрестно-валидированный R^2 , R^2 — коэффициент детерминации.

Note. Targeted analysis — quantitative determination of pre-selected metabolites; nontargeted analysis — search for metabolites without preliminary selection of targets, $<^*>$ — study design not specified in the original work, determined independently by the authors of this review. Description of quantitative indicators is provided with the median (Q_1 ; Q_3), where Q_1 — first quartile, Q_3 — third quartile, or arithmetic mean \pm standard mean error. ASIT (ACIT) — allergen-specific immunotherapy; AD (AtD) — atopic dermatitis; BA (BA) — bronchial asthma; HPLC-MS (ВЭЖХ-МС) — high-performance liquid chromatography-mass spectrometry; GC (ГХ) — glucocorticoids; GC-MS (ГХ-МС) — gas chromatography-mass spectrometry; LC-MS/MS (ЖХ-МС/МС) — liquid chromatography-mass spectrometry / mass spectrometry; VOC (ЛОС) — volatile organic compounds; OR (OШ) — odds ratio; PUFA (ПНЖК) — polyunsaturated fatty acids; UHPLC-MS (УВЭЖХ-МС) — ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry; AUC — area under the ROC curve; β — regression coefficient; EACR — Eicosanoids Asthma Classification Ratio; HETE — hydroxyeicosatetraenoic acid; Q^2 — cross-validated R^2 , R^2 — determination coefficient.

За последние 5 лет наибольший интерес исследователей был связан с изучением метаболитов в сыворотке крови — 9 исследований [16, 20, 21, 30, 33–35, 37] из 11 опубликованных в этот период и включенных в обзор. В этой биологической среде выделяют огромное количество масс-спектрометрических пиков, количество которых при нецелевом анализе достигает 7–8 тыс., что осложняет идентификацию метаболитов и интерпретацию данных.

Включенные в обзор исследования существенно различались по возрасту участников, изученным биологическим средам, техническим подходам и диагностическим процедурам. Каждый из этих факторов может быть причиной неоднородности результатов исследований связи метаболитов с БА у детей. Но в целом описанные исследования демонстрируют, что при БА возникают изменения в метаболических путях, связанных с липидным и белковым обменом, окислительно-восстановительными реакциями.

Липидный обмен и медиаторы воспаления

Изменения в липидном обмене у детей с БА обнаружены во всех исследованиях с нецелевым анализом образцов сыворотки крови и в 4 из 6 — с целевым анализом [16, 21, 34, 36]. Изменения в концентрации метаболитов, связанных с липидами, показаны и в исследованиях, в которых изучали образцы КВВ [12–14, 17, 24], мочи [38], кала [39].

Применение современных методов метабомики позволило количественно оценить уровни различных эйкозаноидов в КВВ. Патогенетическая роль эйкозаноидов достаточно хорошо изучена — они участвуют в ключевых механизмах развития БА (бронхообструкции, воспалении, ремоделировании бронхов) [41]. В этой связи эйкозаноиды рассматриваются в качестве перспективных маркеров активности воспаления [42] и тяжести заболевания [43]. В настоящее время в клинической практике для снижения активности эйкозаноидов применяют ингаляционные глюкокортикоиды, которые подавляют синтез простагландинов и лейкотриенов, а также антилейкотриеновые препараты [2].

Помимо эйкозаноидов, в патогенез БА вовлечены и другие классы липидов, в частности сфинголипиды (фосфосфинголипиды, церамиды и сфингомиелины), участвующие в регуляции роста клеток, межклеточных взаимодействиях, поддержании целостности эпителиального барьера [44]. Нарушение синтеза сфинголипидов при БА продемонстрировано в многочисленных исследованиях, однако эти данные противоречивы, а роль отдельных классов сфинголипидов и их метаболитов в развитии заболевания остается неясной [45–48]. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для уточнения роли сфинголипидов в развитии БА.

Белковый обмен и аминокислоты

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) и L-аргинин взаимосвязаны, так как конкурируют в качестве субстрата для NO-синтазы. Повышение АДМА приводит к уменьшению образования оксида азота (NO) и повышению тонуса дыхательных путей, развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению расслабления гладкой

мускулатуры [15]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что АДМА связан с развитием воспаления дыхательных путей, окислительным стрессом, гиперреактивностью бронхов и отложением коллагена [49, 50]. Повышение концентрации АДМА у детей с БА может отражать локальные (в дыхательных путях) нарушения метаболизма NO, что ведет к активации воспалительных процессов и окислительного стресса непосредственно в легких.

Важную роль в патогенезе БА играют метаболиты аминокислоты L-аргинина, которая метаболизируется изоферментами NO-синтазы до L-цитруллина и NO, а также аргиназой до L-орнитина и мочевины. Обнаружение высокой концентрации L-аргинина в сыворотке крови детей с БА в исследовании [30] требует проверки, поскольку в ранее проведенных популяционных исследованиях [51] отмечено снижение концентрации аминокислоты в крови у больных с БА в связи с высокой активностью аргиназы. Такое снижение ограничивает биодоступность аргинина и вызывает дефицит NO, что приводит к гиперреактивности дыхательных путей. Вместе с тем, при БА значимых изменений концентрации L-аргинина в моче не обнаружено.

В патогенез БА вовлечена и другая незаменимая аминокислота — L-валин, участвующая в обеспечении структурной целостности тканей, в том числе эпителия дыхательных путей, а следовательно — в обеспечении барьерной функции [52]. Кроме того, L-валин ингибирует аргиназу — фермент, участвующий в образовании мочевины из аргинина, что влияет, как отмечено выше, на содержание L-аргинина в крови и, соответственно, на синтез NO. Поскольку аргиназа конкурирует с NO-синтазой за L-аргинин, ингибирование аргиназы L-валином может способствовать поддержанию концентрации L-аргинина и синтеза NO, что потенциально снижает гиперреактивность дыхательных путей. Из этого можно сделать вывод, что для детей с БА характерно снижение концентрации L-валина, что и было продемонстрировано в исследованиях [20, 30]. В этой связи большой научный интерес представляет изучение характеристик L-валина как потенциальной мишени для терапии БА, а также его роли как предиктора ответа на лечение.

Окислительный стресс и летучие органические соединения

Установлено, что окислительный стресс является патогенетическим звеном воспаления при БА [53]. Активированные воспалительные клетки в дыхательных путях вырабатывают активные формы кислорода (АФК) и азота, которые способствуют развитию БА и ремоделированию дыхательных путей, снижая способность эпителия дыхательных путей восстанавливать повреждение [53]. Реакция O_2 с NO приводит к образованию мощного окислителя — пероксинитрита ($ONOO^-$), который, в свою очередь, вызывает перекисное окисление липидов, нитрование белков, гиперчувствительность дыхательных путей, ингибирует легочный сурфактант и повреждает эпителиальные клетки легких [54]. Аминокислота тирозин, так же как цистеин, триптофан и метионин, особенно чувствительна к нитрованию [54], а 3-нитротирозин

(3-NT) может быть биомаркером образования активных азотистых метаболитов *in vivo* [55]. Однако связь 3-NT с развитием БА неоднозначна, что, возможно, связано с разным типом воспаления. Например, в исследовании [56] показано, что при тяжелой БА и нейтрофильном типе воспаления концентрация 3-NT в бронхиальном смыве значительно выше, чем при легкой форме болезни, и коррелирует с увеличением плотности нейтрофилов, утолщением базальной мембраны и снижением количества эозинофилов и реснитчатых эпителиоцитов.

Мишенью для окислительного стресса являются липиды, содержащиеся в мембранах клеток и биологических жидкостях. Их повреждение ведет к образованию летучих органических соединений (ЛОС), которые можно обнаружить в выдыхаемом воздухе. Чтобы оценить окислительный стресс *in vivo*, как правило, прибегают к измерению содержания продуктов перекисного окисления липидов [57]. При перекисном окислении полиненасыщенных жирных кислот в мембранах образуются нестабильные гидропероксиды, которые распадаются с выделением летучих альдегидов и алканов, которые и анализирует масс-спектрометр.

Ассоциация ЛОС с БА у детей выявлена в результате нецелевого метаболомного анализа КВВ. Так, показано, что метаболомный профиль детей, больных БА, включает алканы и альдегиды [25, 26, 32], причем диагностическая ценность алканов (нонан, 2,2,4,6,6-пентаметилгептан, декан, 3,6-диметилдекан, додекан и тетрадекан) выше. Таким образом, профиль ЛОС в КВВ — перспективный неинвазивный маркер окислительного стресса при БА, причем некоторые алканы демонстрируют высокую диагностическую ценность.

Ограничения, связанные с методологией систематического обзора

В обзор включены исследования концентраций метаболитов с использованием методов ГХ-МС и ЖХ-МС, но не ЯМР-спектроскопии. Последний позволяет получить информацию о химических связях и группах атомов, дает представление о химической структуре соединений [58]. Невключение в обзор исследований, в которых для детекции метаболитов применяли ЯМР-спектроскопию, могло привести к пропуску определенных метаболитов в связи с БА у детей, и в частности аминокислот в моче [59], ЛОС [60] и ионов аммония в КВВ [61].

В обзор не включены исследования с анализом бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), амниотической жидкости и пуповинной крови, это было обосновано инвазивностью или сложностью соответствующих процедур получения биоматериалов у детей. Данный критерий невключения мог ограничить спектр анализируемых метаболитов, обнаруживаемых, например, при липидном профилировании БАЛ [62,63], анализе ингибитора активина А фоллистатина 3 в бронхоэпителиальных клетках [64], липидном и аминокислотном анализе амниотической жидкости и пуповинной крови [65].

Одним из ограничений выполненного обзора является неоднородность представленных в исследовании статистических данных. По этой причине невозможно представить результаты оценки связи метаболитов с БА в единой метрике.

Ограничением настоящего обзора является и отказ от оценки риска систематической ошибки обнаруженных исследований. Изначально для оценки риска систематической ошибки планировали использовать шкалу Ньюкасл-Оттава [66] и ее адаптированную версию для поперечных исследований [67], но столкнулись с трудностями при использовании последней для оценки категории «исходы исследований». Сейчас можно констатировать, что адаптированная для поперечных исследований версия шкалы Ньюкасл-Оттава не валидирована для оценки количественных измерений биологических маркеров в качестве исходов. По нашему мнению, есть основания трактовать некоторые исследования, включенные в обзор, как имеющие средний или высокий риск систематической ошибки, в первую очередь, связанный с маленькой выборкой участников исследования. В этой связи важно подчеркнуть, что для снижения риска систематической ошибки в исследованиях по метаболомике каждая выборка должна включать минимум 20 человек [68, 69].

Также в настоящем обзоре не проведена оценка систематической ошибки, связанной с непубликацией отрицательных и нейтральных результатов. По этой причине невозможно судить о том, насколько результаты настоящего обзора смещены в связи с включением в него работ с преимущественно положительными результатами.

Ограничения, связанные с исследованиями, включенными в обзор

Большинство исследований были направлены на сравнение метаболома у детей с БА со здоровыми детьми, что не позволяет дифференцировать выявленные изменения метаболитов с другими хроническими заболеваниями. Метаболиты, идентифицированные в результате метаболомных исследований, могут быть связаны с другими респираторными или системными заболеваниями и отражать универсальные реакции биологической системы при патологических состояниях (оксидативный стресс, воспаление).

К ограничениям включенных в обзор исследований следует отнести и небольшие размеры выборок, и, как следствие, низкую статистическую мощность этих работ.

В большинстве включенных в обзор исследований БА была диагностирована врачом, но определение критериев диагноза БА было разным: некоторые определяли заболевание в соответствии с международными рекомендациями (GINA), включая тест с обратимостью, другие основывались на анамнезе или сообщениях родителей об астме или хрипах, а также наличии «стабильной» или «клинической астмы» либо «астмы, диагностированной врачом» без дополнительных подробностей подтверждения диагноза. В совокупности это поднимает вопрос о необходимости стандартизации диагностики БА в будущих исследованиях.

Помимо диагностических критериев, на результаты метаболомных исследований существенно влияет биологический образец, выбранный для профилирования. Это связано с тем, что чувствительность масс-спектрометра тем выше, чем больше целевых молекул в исследуемом

образце, так как это напрямую влияет на количество ионов. Использование гомогенных сред предпочтительней ввиду простых способов пробоподготовки — в отличие от образцов тканей, которые требуют тщательной пробоподготовки, а на результат анализа существенно влияет концентрация фоновых молекул, липидов, пептидов и нуклеиновых кислот. Как следствие, чувствительность выше в жидких гомогенных средах ввиду меньшего присутствия посторонних молекул и большей концентрации целевых, а ниже — в тканях, гетерогенных средах с высокой долей интерферирующих сведений. Кроме того, на тип и количество обнаруженных метаболитов могут влиять время взятия образцов, процедуры сбора, обработки, хранения образцов, тип и количество используемых аналитических методов [70]. Кроме того, известно, что метаболом очень чувствителен к внешним воздействиям, включая диету и лечение [9]. Изменения метаболома, связанные с такими факторами, сложно дифференцировать от метаболических эффектов, связанных с БА.

К ограничениям также можно отнести использование различных подходов к анализу метаболома. Преимущество использования нецелевого подхода к метаболомному профилированию заключается в том, что он позволяет выявить все метаболиты в биологическом образце, в отличие от целевого анализа конкретного метаболита, что может привести к исключению важных соединений, связанных с БА. Однако целевая метаболомика обеспечивает более точный количественный анализ метаболитов [71]. В связи с этим представляется оправданным двухэтапный подход с последовательным проведением нецелевого и целевого (таргетного) анализа метаболитов. Кроме того, полезными для изучения патогенеза БА представляются интеграция и комплексный анализ результатов метаболомики с другими омиксными технологиями (геномикой, транскриптомикой, протеомикой) [33, 72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное систематическое исследование позволило достичь поставленной цели. Обобщение опубликованных данных показало, что с развитием/наличием БА у детей ассоциированы метаболиты белкового и липидного обмена, участвующие в воспалении и механизмах оксидативного стресса. Вместе с тем, систематический обзор выявил нехватку крупных исследований по теме. Многие работы имеют небольшие выборки, что снижает их статистическую мощность и ограничивает возможность обобщения. Необходимы масштабные когортные исследования, чтобы подтвердить выявленные связи или проверить их на независимых данных. Обоснованным представляется двухэтапный подход — сначала нецелевой скрининг, затем целевой анализ, что, как ожидается, может повысить надежность данных. Выделение ключевых метаболических путей и отдельных метаболитов необходимо для планирования будущих исследований биомаркеров БА.

РЕГИСТРАЦИЯ ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол исследования не регистрировали и не публиковали.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда («Разработка технологий персонализированной неинвазивной диагностики для эндотипирования бронхиальной астмы с использованием высокопроизводительной хромато-масс-спектрометрии», договор № 25-15-00576 от 29.05.2025).

FINANCING SOURCE

This study was carried out with the support of the Russian Science Foundation (“Development of technologies for personalized non-invasive diagnostics for endotyping bronchial asthma via high-performance chromatomass spectrometry”, contract No. 25-15-00576 dated 29.05.2025).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.С. Соколова — определение концепции, работа с данными, анализ данных, разработка методологии, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

И.Ю. Шевелев — работа с данными, анализ данных, разработка методологии, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

Д.С. Собакин — работа с данными, анализ данных, разработка методологии, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

О.С. Федорова — определение концепции, привлечение финансирования, разработка методологии, администрирование проекта, руководство исследованием, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Tatiana S. Sokolova — study concept, data processing, data analysis, methodology development, visualization, manuscript draft writing, manuscript revision and editing.

Ivan Yu. Shevelev — data processing, data analysis, methodology development, visualization, manuscript revision and editing.

Danil S. Sobakin — data processing, data analysis, methodology development, manuscript draft writing, manuscript revision and editing.

Olga S. Fedorova — study concept, fund raising, methodology development, project administration, study management, visualization, manuscript revision and editing.

ORCID

Т.С. Соколова

<https://orcid.org/0000-0002-1085-0733>

И.Ю. Шевелев

<https://orcid.org/0009-0001-3040-2647>

Д.С. Собакин

<https://orcid.org/0009-0003-1920-2622>

О.С. Федорова

<https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- 2023 GINA Main Report. In: *Global Initiative for Asthma*: Official website. Available online: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report>. Accessed February 20, 2024.
- Xu S, Panettieri RA, Jude J. Metabolomics in asthma: A platform for discovery. *Mol Aspects Med*. 2022;85:100990. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.100990>
- Peel AM, Wilkinson M, Sinha A, et al. Volatile organic compounds associated with diagnosis and disease characteristics in asthma — A systematic review. *Respir Med*. 2020;169:105984. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105984>
- Shahbazi Khamas S, Alizadeh Bahmani AH, Vijverberg SJH, et al. Exhaled volatile organic compounds associated with risk factors for obstructive pulmonary diseases: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2023;9(4):00143–02023. doi: <https://doi.org/10.1183/23120541.00143-2023>
- Papamichael MM, Katsardis C, Sarandi E, et al. Application of Metabolomics in Pediatric Asthma: Prediction, Diagnosis and Personalized Treatment. *Metabolites*. 2021;11(4):251. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo11040251>
- Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):336–341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.052>
- Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, et al. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? *Physiol Rev*. 2020;100(3):983–1017. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2019>
- Kelly RS, Dahlin A, McGeachie MJ, et al. Asthma Metabolomics and the Potential for Integrative Omics in Research and the Clinic. *Chest*. 2017;151(2):262–277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.008>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Vandenbroucke J.P., von Elm E., Altman D.G. и др. Повышение качества отчетов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии (STROBE): разъяснения и уточнения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 3. — С. 173–208. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2426> [Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. Translation to Russian. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(3):173–208. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2426>]
- Montuschi P, Martello S, Felli M, et al. Liquid chromatography/mass spectrometry analysis of exhaled leukotriene B4 in asthmatic children. *Respir Res*. 2005;6(1):119. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-119>
- Glowacka E, Jedynak-Wasowicz U, Sanak M, Lis G. Exhaled eicosanoid profiles in children with atopic asthma and healthy controls. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(4):324–335. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.22615>
- Sachs-Olsen C, Sanak M, Lang AM, et al. Eoxins: a new inflammatory pathway in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):859–867.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.015>
- Carraro S, Giordano G, Piacentini G, et al. Asymmetric dimethylarginine in exhaled breath condensate and serum of children with asthma. *Chest*. 2013;144(2):405–410. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.12-2379>
- Hanusch B, Sinningen K, Brinkmann F, et al. Characterization of the L-Arginine/Nitric Oxide Pathway and Oxidative Stress in Pediatric Patients with Atopic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2136. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23042136>
- Houssni L, Srdjan M, Tobias B, et al. Breath profiles in paediatric allergic asthma by proton transfer reaction mass spectrometry. *BMJ Open Respir Res*. 2025;12(1):e003223. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2025-003223>
- Caldeira M, Barros AS, Bilelo MJ, et al. Profiling allergic asthma volatile metabolic patterns using a headspace-solid phase microextraction/gas chromatography based methodology. *J Chromatogr A*. 2011;1218(24):3771–3780. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.04.026>
- Mattarucchi E, Baraldi E, Guillou C. Metabolomics applied to urine samples in childhood asthma; differentiation between asthma phenotypes and identification of relevant metabolites. *Biomedical Chromatography*. 2012;26(1):89–94. doi: <https://doi.org/10.1002/bmc.1631>
- Crestani E, Harb H, Charbonnier LM, et al. Untargeted Metabolomic Profiling Identifies Disease-specific Signatures in Food Allergy and Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):897–906. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.10.014>
- Rzetecka N, Matysiak J, Plewa S, et al. Biomarker Discovery in Childhood Asthma: A Pilot Study of Serum Metabolite Analysis for IgE-Dependent Allergy. *Med Sci Monit*. 2025;31:e948478. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.948478>
- Baraldi E, Giordano G, Pasquale MF, et al. 3-Nitrotyrosine, a marker of nitrosative stress, is increased in breath condensate of allergic asthmatic children. *Allergy*. 2006;61(1):90–96. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.00996.x>
- Celio S, Troxler H, Durka SS, et al. Free 3-nitrotyrosine in exhaled breath condensates of children fails as a marker for oxidative stress in stable cystic fibrosis and asthma. *Nitric Oxide*. 2006;15(3):226–232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2006.06.008>
- Carraro S, Cogo PE, Isak I, et al. EIA and GC/MS analysis of 8-isoprostane in EBC of children with problematic asthma. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1364–1369. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00074909>
- Dallinga JW, Robroeks CMHHT, van Berkel JJBN, et al. Volatile organic compounds in exhaled breath as a diagnostic tool for asthma in children. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(1):68–76. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03343.x>
- Gahleitner F, Guallar-Hoyas C, Beardsmore CS, et al. Metabolomics pilot study to identify volatile organic compound markers of childhood asthma in exhaled breath. *Bioanalysis*. 2013;5(18):2239–2247. doi: <https://doi.org/10.4155/bio.13.184>
- Gmachowska K, Podlecka D, Bonikowski R, et al. Exhaled volatile organic compounds (VOCs) for prediction of asthma exacerbation in children. *Int J Occup Med Environ Health*. 2024;37(3):351–359. doi: <https://doi.org/10.13075/ijomh.1896.02442>
- Li J, Li X, Liu X, et al. Untargeted metabolomic study of acute exacerbation of pediatric asthma via HPLC-Q-Orbitrap-MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2022;215:114737. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114737>
- Tao JL, Chen YZ, Dai QG, et al. Urine metabolic profiles in paediatric asthma. *Respirology*. 2019;24(6):572–581. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.13479>
- Matysiak J, Klupczynska A, Packi K, et al. Alterations in Serum-Free Amino Acid Profiles in Childhood Asthma. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4758. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17134758>
- Kelly RS, Sordillo JE, Lasky-Su J, et al. Plasma Metabolite Profiles in Children with Current Asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(10):1297–1304. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13183>
- Caldeira M, Perestrelo R, Barros AS, et al. Allergic asthma exhaled breath metabolome: a challenge for comprehensive two-dimensional gas chromatography. *J Chromatogr A*. 2012;1254:87–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.07.023>
- Rago D, Pedersen CET, Huang M, et al. Characteristics and Mechanisms of a Sphingolipid-associated Childhood Asthma Endotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):853–863. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3206OC>
- Chen Y, Checa A, Zhang P, et al. Sphingolipid classes and the interrelationship with pediatric asthma risk factors and clinical asthma phenotypes. *Allergy*. 2024;79(2):404–418. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15942>
- Hong X, Nadeau K, Wang G, et al. Metabolomic profiles during early childhood and risk of food allergies and asthma in multiethnic children from a prospective birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154(1):168–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.02.024>
- Lee-Sarwar K, Kelly RS, Lasky-Su J, et al. Dietary and Plasma Polyunsaturated Fatty Acids Are Inversely Associated with Asthma and Atopy in Early Childhood. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):529–538.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.039>

37. Zheng P, Bian X, Zhai Y, et al. Metabolomics reveals a correlation between hydroxyeicosatetraenoic acids and allergic asthma: Evidence from three years' immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(8):1654–1662. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13569>
38. Carraro S, Bozzetto S, Giordano G, et al. Wheezing preschool children with early-onset asthma reveal a specific metabolomic profile. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):375–382. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12879>
39. Lee-Sarwar KA, Kelly RS, Lasky-Su J, et al. Integrative Analysis of the Intestinal Metabolome of Childhood Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):442–454. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.02.032>
40. Checkley W, Deza MP, Klawitter J, et al. Identifying biomarkers for asthma diagnosis using targeted metabolomics approaches. *Respir Med.* 2016;121:59–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.011>
41. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med.* 2001;52:1–14. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.52.1.1>
42. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):219–233. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>
43. Fajt ML, Gelhaus SL, Freeman B, et al. Prostaglandin D2 pathway upregulation: Relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1504–1512. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.035>
44. Hannun YA, Obeid LM. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(3):175–191. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.107>
45. Roviezzo F, D'Agostino B, Brancalone V, et al. Systemic administration of sphingosine-1-phosphate increases bronchial hyperresponsiveness in the mouse. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;42(5):572–577. doi: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-01080C>
46. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3 Suppl):S1–S24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.002>
47. Ono JG, Kim BI, Zhao Y, et al. Decreased sphingolipid synthesis in children with 17q21 asthma-risk genotypes. *J Clin Invest.* 2020;130(2):921–926. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI130860>
48. Miller M, Rosenthal P, Beppu A, et al. Orosomucoid like protein 3 (ORMDL3) transgenic mice have reduced levels of sphingolipids including sphingosine-1-phosphate and ceramide. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1373–1376.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.053>
49. Ahmad T, Mabalirajan U, Ghosh B, Agrawal A. Altered asymmetric dimethyl arginine metabolism in allergically inflamed mouse lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;42(1):3–8. doi: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0137RC>
50. Tajti G, Papp C, Kardos L, et al. Positive correlation of airway resistance and serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) in bronchial asthma patients lacking evidence for systemic inflammation. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:2. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0226-5>
51. Morris CR, Poljakovic M, Lavrisa L, et al. Decreased arginine bioavailability and increased serum arginase activity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(2):148–153. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200309-13040C>
52. Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched Chain Amino Acids. *Annu Rev Physiol.* 2019;81:139–164. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114455>
53. Mishra V, Banga J, Silveyra R. Oxidative stress and cellular pathways of asthma and inflammation: Therapeutic strategies and pharmacological targets. *Pharmacol Ther.* 2018;181:169–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.011>
54. Abalenikhina YV, Kosmachevskaya OV, Topunov AF. Peroxynitrite: Toxic Agent and Signaling Molecule (Review). *Appl Biochem Microbiol.* 2020;56(6):611–623. doi: <https://doi.org/10.1134/S0003683820060022>
55. Ahsan H. 3-Nitrotyrosine: A biomarker of nitrogen free radical species modified proteins in systemic autoimmune conditions. *Hum Immunol.* 2013;74(10):1392–1399. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.06.009>
56. Козина О.В., Огородова Л.М., Геренг Е.А. и др. Вклад токсических метаболитов оксида азота в формирование эозинофильного воспаления при бронхиальной астме // Пульмонология. — 2009. — № 4. — С. 69–73. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-69-73> [Kozina OV, Ogorodova LM, Gereng EA, et al. A role of cytotoxic NO metabolites for eosinophilic inflammation in bronchial asthma. *Pulmonologiya.* 2009;(4):69–73. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-69-73>]
57. Yoshida Y, Umeno A, Shichiri M. Lipid peroxidation biomarkers for evaluating oxidative stress and assessing antioxidant capacity in vivo. *J Clin Biochem Nutr.* 2013;52(1):9–16. doi: <https://doi.org/10.3164/jcbn.12-112>
58. de Laurentiis G, Paris D, Melck D, et al. Metabonomic analysis of exhaled breath condensate in adults by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1175–1183. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00072408>
59. Saude EJ, Skappak CD, Regush S, et al. Metabolomic profiling of asthma: diagnostic utility of urine nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):757–764.e1–e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1077>
60. Carraro S, Rezzi S, Reniero F, et al. Metabolomics applied to exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(10):986–990. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200606-7690C>
61. Sinha A, Krishnan V, Sethi T, et al. Metabolomic signatures in nuclear magnetic resonance spectra of exhaled breath condensate identify asthma. *Eur Respir J.* 2012;39(2):500–502. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00047711>
62. Kang YP, Lee WJ, Hong JY, et al. Novel approach for analysis of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) using HPLC-QTOF-MS-based lipidomics: lipid levels in asthmatics and corticosteroid-treated asthmatic patients. *J Proteome Res.* 2014;13(9):3919–3929. doi: <https://doi.org/10.1021/pr5002059>
63. Liang L, Hu M, Chen Y, et al. Metabolomics of bronchoalveolar lavage in children with persistent wheezing. *Respir Res.* 2022;23(1):161. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02087-6>
64. James RG, Reeves SR, Barrow KA, et al. Deficient Follistatin-like 3 Secretion by Asthmatic Airway Epithelium Impairs Fibroblast Regulation and Fibroblast-to-Myofibroblast Transition. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;59(1):104–113. doi: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-00250C>
65. Carraro S, Baraldi E, Giordano G, et al. Metabolomic Profile of Amniotic Fluid and Wheezing in the First Year of Life-A Healthy Birth Cohort Study. *J Pediatr.* 2018;196:264–269.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.012>
66. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603–605. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
67. Herzog R, Ivaréz-Pasquin MJ, Daz C, et al. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC Public Health.* 2013;13:154. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-154>
68. Nyamundanda G, Gormley IC, Fan Y, et al. MetSizeR: selecting the optimal sample size for metabolomic studies using an analysis based approach. *BMC Bioinformatics.* 2013;14(1):338. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-338>
69. Anwardeen NR, Diboun I, Mokrab Y, et al. Statistical methods and resources for biomarker discovery using metabolomics. *BMC Bioinformatics.* 2023;24(1):250. doi: <https://doi.org/10.1186/s12859-023-05383-0>
70. Turi KN, Romick-Rosendale L, Ryckman KK, Hartert TV. A review of metabolomics approaches and their application in identifying causal pathways of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1191–1201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.021>
71. Zhou J, Yin Y. Strategies for large-scale targeted metabolomics quantification by liquid chromatography-mass spectrometry. *Analyst.* 2016;141(23):6362–6373. doi: <https://doi.org/10.1039/c6an01753c>
72. McGeachie MJ, Dahlin A, Qiu W, et al. The metabolomics of asthma control: a promising link between genetics and disease. *Immun Inflamm Dis.* 2015;3(3):224–238. doi: <https://doi.org/10.1002/iid3.61>