

MOLECULAR GENETIC DIAGNOSTICS OF ALLERGIC RHINITIS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

F.Sh.Iskhakova¹ *1. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.*

Abstract. Molecular genetic diagnosis of allergic rhinitis in patients with bronchial asthma is an important area of research aimed at better understanding the genetic basis and pathogenesis of these two common respiratory tract diseases. Allergic rhinitis and bronchial asthma often accompany each other, and understanding the genetic mechanisms underlying them is important for the development of personalized methods of diagnosis, treatment and prevention.

This article provides an overview of current research and the practical significance of molecular genetic diagnosis of allergic rhinitis in patients with bronchial asthma. Genetic markers associated with the development of allergic rhinitis and bronchial asthma are considered, as well as molecular diagnostic methods such as polymerase chain reaction (PCR) and DNA sequencing. The clinical relevance of genetic diagnostics and prospects for the development of this area of research are covered.

Key words: molecular genetic diagnostics, allergic rhinitis, bronchial asthma, genetic markers, polymerase chain reaction (PCR), DNA sequencing

Аллергические риниты и бронхиальная астма являются распространенными и серьезными заболеваниями дыхательных путей, которые оказывают значительное воздействие на качество жизни пациентов и общественное здоровье. Они могут утяжелять друг друга, так как нарушение функций носа при аллергическом рините приводит к нарушению функции нижних дыхательных путей[1]. Практически у 90 из 100 беременных, страдающих бронхиальной астмой, имеется явная или скрытая аллергия к домашней пыли[2]. Аллергический ринит расценивается как серьезное хроническое заболевание дыхательных путей в связи с его распространенностью, влиянием на качество жизни и общественное здоровье[3].

На сегодняшний день аллергопатология занимает третье место по распространенности среди всех заболеваний. По прогнозам, через 15-20 лет она, вероятно, займет лидирующие позиции[2]. Ринит встречается в 75-90% случаях больных аллергической астмой и в 80% — неаллергической астмы. За последние 10 лет распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы увеличилась практически вдвое[4]. Бронхиальная астма является наиболее распространенным хроническим респираторным заболеванием, которым страдают около 358 миллионов жителей мира[5]. Около 20-30% взрослых в США и Европе страдают аллергическим ринитом [6]. В Узбекистане замечается растущая тенденция по распространенности бронхиальной астмы, что представляет собой важную заболеваемость в стране. Особенно высокий уровень заболеваемости этим заболеванием отмечается в Республике Каракалпакия, в то время как Самаркандская область отличается наименьшей распространенностью.

Следует отметить, что распределение бронхиальной астмы в Узбекистане является неоднородным и имеет свои особенности в различных регионах страны. Например, показатели заболеваемости достигают максимума среди детей, проживающих в Республике Каракалпакия, и среди пожилых жителей Ташкента.

Этот различный уровень заболеваемости может быть связан с разными факторами, включая генетические, окружающие и социокультурные факторы, а также доступность медицинской помощи и качество здравоохранения в различных регионах Узбекистана.

Кроме того, распространенность бронхиальной астмы может зависеть от уровня распространенности курения в разных районах, поскольку курение является одним из факторов риска для развития этого заболевания.

Таким образом, распределение бронхиальной астмы в Узбекистане является сложным и многогранным явлением, требующим более глубокого исследования и принятия соответствующих мер для управления и профилактики этого заболевания в разных регионах страны[7].

Уровень распространенности аллергического ринита (АР) среди детей дошкольного возраста оказался почти два раза выше, чем распространенность брон-

OPEN ACCESS
IJSP

Correspondence

F.Sh.Iskhakova Samarkand state medical University, Samarkand, Uzbekistan.

e-mail: fotima.isxakova@mail.ru

Received: 05 August 2023

Revised: 14 August 2023

Accepted: 25 August 2023

Published: 31 August 2023

Funding source for publication:
Andijan state medical institute and
I-EDU GROUP LLC.

Publisher's Note: IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

хиальной астмы (БА). Более половины детей с АР и одна треть детей с БА не имеют установленного медицинского диагноза в медицинских учреждениях[6]. Было выявлено, что бронхиальная астма и аллергический ринит часто сопутствуют друг другу из-за сходства характеристик дыхательных путей. У пациентов с БА также наблюдаются симптомы АР, исследования подтверждают связь между этими заболеваниями. У детей бронхиальная астма часто сочетается с атопическим дерматитом (АД) и АР, в то время как ринит и АД чаще встречаются в изолированной форме[8,9]. Также было обнаружено, что существует положительная корреляция между наличием ринита и степенью тяжести астмы[10].

Общие патологические механизмы, лежащие в основе аллергических ринитов и бронхиальной астмы, представляют сложную сеть воспалительных и иммунологических процессов. Эти механизмы включают реакцию на аллергены, выделение медиаторов воспаления, нарушение барьерной функции эпителия и активацию иммунных клеток.

Взаимосвязь между аллергическим ринитом и бронхиальной астмой представляет собой актуальный объект исследования в области аллергологии и пульмонологии. Эти два заболевания часто сопутствуют друг другу и демонстрируют общие патологические механизмы, что вызывает необходимость более глубокого понимания их взаимодействия.

Проведенные исследования подтверждают, что введение причинно-значимого аллергена и медиаторных веществ в полость носа может вызвать ухудшение бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой, а также наоборот. Ринит, будь то аллергический или неаллергический, выступает в качестве фактора риска как для развития бронхиальной астмы, так и для ухудшения ее течения.

Анализ статистических данных показывает, что аллергический ринит имеется у значительной части пациентов, страдающих бронхиальной астмой, и наоборот. Более того, аллергический ринит, когда он сопутствует бронхиальной астме, может оказывать негативное влияние на течение последней. Ринит, как предшественник астмы и сопутствующее состояние, имеет высокую распространенность среди пациентов.

Это знание о взаимосвязи аллергического ринита и бронхиальной астмы играет ключевую роль в разработке комплексных стратегий лечения и профилактики обоих заболеваний. Специфическая иммунотерапия представляет собой один из потенциально эффективных методов лечения, обеспечивая более эффективный подход к управлению этими состояниями[11].

Одним из основных элементов патологии является воспаление дыхательных путей, которое сопровождает и обе эти болезни. Воспаление характеризуется активацией различных клеток иммунной системы и высвобождением цитокинов и медиаторов воспаления. Это ведет к отеку слизистой оболочки и увеличению секреции слизи, что вызывает симптомы, такие как насморк и кашель[12].

Аллергическая реакция играет ключевую роль в патогенезе обеих болезней. Повышенная чувствительность к аллергенам приводит к выработке антител IgE и их связыванию с рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов. Это активирует эти клетки и приводит к высвобождению гистамина и других медиаторов, вызывая аллергические симптомы[13].

Понимание этих общих патологических механизмов имеет важное значение для разработки новых методов диагностики и лечения, направленных на управление воспалением и аллергической реакцией. Молекулярно-генетическая диагностика, анализирующая генетические маркеры и биомаркеры, может предоставить индивидуализированные подходы к пациентам и оптимизировать результаты лечения, учитывая их генетические особенности.

Генетические факторы играют значительную роль в развитии аллергических заболеваний. Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям была подтверждена множеством исследований. Согласно результатам проведенных исследований в области геномики, осуществленных с применением метода общегеномных ассоциативных исследований (GWAS), было выявлено несколько генов, связанных с развитием аллергического ринита. GWAS представляет собой эффективный инструмент анализа генетических ассоциаций и позволяет идентифицировать геномные локусы, связанные с определенными фенотипами и заболеваниями.

Более 500 генов, включая неклассические гены HLA, были выявлены в кон-

тексте астмы в ходе исследований с использованием GWAS[14,15]. Этот результат подчеркивает множественную генетическую основу астмы и подразумевает важность молекулярных механизмов, стоящих за этими аллергическими заболеваниями.

В развитии бронхиальной астмы также большое значение имеют генетические факторы, включая полиморфные варианты генов синтаз оксида азота[16,17]. Однако, пока причинно-следственные связи между генетическими факторами и аллергическими заболеваниями не до конца изучены, и дальнейшие исследования необходимы для более глубокого понимания этой связи.

Гены, связанные с аллергическими реакциями, играют ключевую роль в развитии аллергических ринитов и астмы. Рецепторы IgE являются важными мишенями для аллергенов и определяют интенсивность реакции организма на них. Высокоаффинный Fc-рецептор (FcεRI) IgE является ключевой структурой в развитии IgE-опосредованных аллергических реакций[18,19]. Генетические факторы также играют значительную роль в развитии аллергических заболеваний, и наследственная предрасположенность к этим заболеваниям была подтверждена многочисленными исследованиями[20,21]. Полиморфизмы генов, связанных с IgE-рецепторами, могут увеличивать склонность к аллергическим реакциям[22].

В аллергических реакциях помимо рецепторов IgE, также имеют значение рецепторы гистамина. В организме существуют четыре подгруппы гистаминовых (H) рецепторов: H1-, H2-, H3- и H4-рецепторы[23]. Рецепторы H1 находятся на гладких мышцах, эндотелии и центральной нервной системе и вызывают вазодилатацию, бронхоконстрикцию, спазм гладкой мускулатуры бронхов, раздвижение клеток эндотелия, стимуляцию секреции гормонов гипофизом, переключение из режима сна в режим бодрствования, подавление пищевого поведения, регуляцию уровня бодрствования гистаминергических нейронов, локомоцию, терморегуляцию, эмоции вообще (и в частности агрессия и тревожность), участие в процессах памяти и обучения[12,24]. Рецепторы H2 участвуют в регуляции тонуса гладких мышц матки, кишечника, сосудов и в развитии аллергических и иммунных реакций[25].

Помимо гистамина, в аллергических реакциях также могут быть связаны с медиаторами, такими как лейкотриены, простагландины, брадикинины, серотонин, тромбоцитарный активировающий фактор и другие[26]. Лейкотриены, например, вызывают воспаление и бронхоконстрикцию, а простагландины усиливают сокращение матки и регулируют уровень бодрствования гистаминергических нейронов[27]. Брадикинины вызывают расширение капилляров и повышение проницаемости сосудов, а серотонин участвует в регуляции тонуса гладких мышц и развитии аллергических реакций[24].

Кроме того, гены, участвующие в аллергической реакции на конкретные аллергены, такие как пыльца, пылевые клещи или пищевые продукты, также имеют значение. Генетические маркеры, связанные с бронхиальной астмой, включают гены, регулирующие воспаление дыхательных путей и бронхиальную гиперреактивность. Среди генов, связанных с бронхиальной астмой, показана связь с генами интерлейкинов (IL-4 , IL-10 , IL-13), генами главного комплекса гистосовместимости (HLA-B, HLA-DR), ферментами синтазы оксида азота и другими генами[28]. Также генетическая предрасположенность к бронхиальной астме может быть связана с мутациями генов IL4, IL4R, TNF, ADRB2 и других[29].

Генетические маркеры аллергических ринитов представляют собой важный аспект исследований в области алергологии и иммуногенетики. Эти маркеры предоставляют информацию о наследственной предрасположенности к развитию данного заболевания, а также могут быть ключевым элементом молекулярно-генетической диагностики и персонализированного подхода к лечению.

Главным образом, гены, связанные с аллергическими реакциями, играют роль в формировании генетических маркеров для аллергических ринитов. Гены, кодирующие рецепторы IgE, оказывают значительное влияние на развитие аллергической чувствительности к аллергенам. Однако, не менее важными являются гены, регулирующие воспалительные процессы и ответы иммунной системы, такие как гены, связанные с цитокинами и хемокинами[30].

Важно отметить, что полиморфизмы генов также имеют значение при анализе генетических маркеров аллергических ринитов. Полиморфизмы могут влиять на экспрессию генов и функциональность соответствующих белков, что может увеличивать или уменьшать риск развития ринита. Например, полиморфизмы генов,

контролирующих реакцию на аллергены, могут изменять чувствительность к ним и тем самым повышать или снижать вероятность развития ринита у подверженных лиц[2,31,32].

Генетические маркеры бронхиальной астмы представляют собой важный объект исследований в сфере молекулярно-генетической диагностики этого хронического дыхательного заболевания. Бронхиальная астма характеризуется хроническим воспалением бронхиальных путей, что приводит к рецидивирующим эпизодам одышки, кашлю и одышки[33].

Молекулярно-генетическая диагностика бронхиальной астмы нацелена на выявление этих генетических маркеров, которые могут быть использованы для более точной диагностики и предсказания риска развития астмы. Этот подход позволяет персонализировать лечение и выбирать наилучшие стратегии управления заболеванием для каждого пациента[34].

В современной медицинской науке методы анализа генетических маркеров занимают центральное место в исследованиях аллергических ринитов и бронхиальной астмы. Один из наиболее распространенных методов - полимеразная цепная реакция (ПЦР). Этот метод позволяет увеличивать количество ДНК-фрагментов и амплифицировать генетические маркеры для более точного анализа[32].

Секвенирование ДНК - еще один мощный метод анализа генетических маркеров, позволяющий определить последовательность нуклеотидов в конкретных генах. Этот метод позволяет выявить как известные, так и новые генетические варианты, связанные с аллергическими ринитами и бронхиальной астмой. Секвенирование ДНК является мощным методом анализа генетических маркеров, который позволяет определить последовательность нуклеотидов в конкретных генах. Этот метод может использоваться для выявления как известных, так и новых генетических вариантов, связанных с аллергическими ринитами и бронхиальной астмой[35,36].

Секвенирование ДНК может быть использовано для выявления генетических маркеров, связанных с аллергическим ринитом. Например, развитие технологий в виде секвенирования следующего поколения (NGS) и ДНК позволяет проводить анализ генов, связанных с аллергическим ринитом[37]. Лечение аллергических ринитов применение антигистаминных препаратов занимает важное место. Эта практика основана на принципе устранения или смягчения симптомов аллергического ринита, таких как заложенность носа, чихание, ринорея и зуд, путем подавления действия гистамина – биологического медиатора, играющего ключевую роль в аллергической реакции. Однако, важно отметить, что эффективность антигистаминных препаратов может сильно различаться у разных пациентов, в зависимости от их генетических особенностей. Исследования показывают, что генетические факторы могут влиять на реакцию пациентов на антигистаминные лекарства. Например, полиморфизмы генов, связанные с метаболизмом лекарств, могут влиять на скорость и степень абсорбции антигистаминных препаратов. Такие индивидуальные различия могут оказать влияние на эффективность лечения и возможные побочные эффекты[19,38].

Кроме того, современные исследования включают анализ генетических маркеров и биомаркеров с использованием масс-спектрометрии и микрочиповых технологий, что позволяет более широко охватить генетическую вариабельность и выявить связи с клиническими проявлениями аллергических ринитов и бронхиальной астмы[35,36].

Использование методов анализа генетических маркеров открывает перед нами перспективы для персонализированного подхода к лечению и профилактике аллергических ринитов и бронхиальной астмы. Научные исследования в этой области продолжают развиваться, и методы анализа генетических маркеров играют ключевую роль в этом процессе.

Молекулярно-генетическая диагностика имеет критическое значение в современной медицине, особенно при рассмотрении аллергических ринитов у пациентов с бронхиальной астмой. Исследования в области молекулярной генетики выявили ключевые генетические маркеры, связанные с этими заболеваниями, что имеет непосредственное значение для клинической практики.

Существует необходимость в дальнейших исследованиях для определения более точных генетических маркеров и предсказателей аллергических ринитов у пациентов с бронхиальной астмой. Это потребует более глубокого понимания молекулярных механизмов этих заболеваний и более широких клинических исследо-

ваний.

В заключение, молекулярно-генетическая диагностика аллергических ринитов у пациентов с бронхиальной астмой представляет собой перспективное исследовательское направление, которое может значительно улучшить понимание и подходы к лечению этих распространенных заболеваний дыхательных путей.

Современные исследования генетических маркеров и биомаркеров позволяют лучше понять молекулярные механизмы развития аллергических ринитов и бронхиальной астмы, а также выявить генетические предикторы риска и тяжести этих заболеваний. Это открывает новые возможности для персонализированного лечения и профилактики.

Однако существуют ограничения, такие как этические и правовые аспекты, технические сложности и стоимость исследований, которые требуют дальнейших усилий и исследований для их преодоления.

LIST OF REFERENCES

- [1] Хушвакова, Н. Ж., Давронова, Г. Б., & Шукуров, Ж. О. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НАСЛЕДСТВЕННО-ОБУСЛОВЛЕННЫХ ФОРМ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ. *Finland International Scientific Journal of Education, Social Science & Humanities n.d.*;11:2104–17.
- [2] Котегова О. М. Риск формирования аллергической патологии у детей от женщин с явной и скрытой сенсбилизацией. *Здоровье ребенка—здоровье нации-Киров 2006*:37-38.
- [3] Хушвакова Н, Давронова Г. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИОБРЕТЕННОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ. *ЖСКИ 2020*;1:43–7.
- [4] Yokubovich SI, Sharipovna IF, Jurakulova NN. New Approaches in the Treatment of Odontogenic Sinusitis. *1 2021*;2:57–60.
- [5] Салухов В. В. и др. Современные представления о бронхиальной астме. *Вестник Российской военно-медицинской академии 2020*:227–34.
- [6] Насретдинова М, Хушвакова Н, Хайитов А, Ибрагимов А. Сравнительная оценка клинико-иммунологических характеристик экссудативного среднего отита у детей с хроническим аденоидитом. *ЖПБМ 2017*:94–6.
- [7] Хушвакова Н, Давронова Г. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИОБРЕТЕННОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ. *ЖВВ 2020*;1:90–3. <https://doi.org/10.38095/2181-466X-2020931-89-92>.
- [8] Михайловна НН. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит. *Практическая Пульмонология 2014*:2–9.
- [9] Хушвакова, Н. Ж., Хамракулова, Н. О., Исхакова, Ф. Ш., & Неъматов, Ш. ОПТИМИЗИРОВАННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КАТАРАЛЬНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ. *Евразийский Союз Ученых 2020*;11:18–20.
- [10] Хушвакова, Н., Улашов, Ш., & Давронова, Г. Improvement of diagnostics and complex treatment of rhinosinusogenic orbital complications in children. *Общество и инновации 2021*;2:296–301.
- [11] Насретдинова М, Хушвакова Н, Нагматов Д, Болтаев А, Хайитов А. Принципы лечения полипозного риносинусита. *ЖВВ 2014*;1:169–71.
- [12] Г. Б. Давронова, Хушвакова НЖ, Исхакова ФШ, Х.А.Соатмуратов. Оптимизация лечения нейросенсорной тугоухости у детей с неврологической патологией. *Вестник Казахского Национального Медицинского Университета 2014*:66–7.
- [13] Попович В. И., Вильчинская Т., Кошель И. В. Современные взгляды на патофизиологию аллергического ринита. *Оториноларингология Восточная Европа 2019*;9:199–212.
- [14] Испаева Ж. Б., Бекмагамбетова Р. Б. ГЕНЫ И РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ УЧАСТВУЮЩИХ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). *Вестник Казахского Национального медицинского университета 2021*:33-43.
- [15] Хуснутдинова Э. К. и др. СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. 2014.
- [16] Iskhakova ZS, Ш ИЗ, Iskhakova FS, Ш ИФ, Narzieva DB, Б НД. THE USE OF OSTEOGENIC MATERIAL TO REPLACE JAW CAVITY DEFECTS. *Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny) 2022*;25:20–5.
- [17] Давронова Г, Хушвакова Н. РЕЗУЛЬТАТЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ СЕНСО-

НЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА ЦИТОФЛАВИН. *Stom* 2020;1:99–102. <https://doi.org/10.34920/2091-5845-2020-26>.

[18] С. ГИ. Аллергия – поздний продукт эволюции иммунной системы. *Иммунология* 2019;40:43–57.

[19] Эгамов, С. Н., Хушвакова, Н. Ж., & Хайитов, А. А. Совершенствование комплексного лечения хронического гипертрофического ринита. *Интер-медикал*, 46 2014.

[20] Асанов АЮ, Намазова ЛС, Пинелис ВГ, Журкова НВ, Вознесенская НИ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. *Педиатрическая фармакология* 2015;5:31–7.

[21] Баранов В. С. и др. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза атопической бронхиальной астмы. *Медицинская генетика* 2008;7:3–13.

[22] Бойцова Е. А., Азимуродова Г. О., Косенкова Т. В. ИНТЕРЛЕЙКИН 4. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИИ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР). *Профилактическая и клиническая медицина* 2020:70–9.

[23] Попов Н. Н., Куринная Е. Г. Молекулярные и клеточные механизмы развития аллергических реакций I типа. Основные принципы диагностики и лечения // *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина»*. – 2002. – №. 3 (545). – С. 115-126. n.d.

[24] Г.б Д, Ф.ш И. Эффективность озонотерапии при нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза. *IN SITU* 2016:41–3.

[25] Хушвакова, Н., & Давронова, Г. Орттирилган нейросенсор қаттиққұлоқликни даволаш усулларини такомиллаштириш. *Журнал вестник врача* 2020;1:90–3.

[26] Исхакова, Ф. Ш., Хамракулова, Н. О., & Хушвакова, Н. Ж. Оценка эффективности лечения бактериального рецидивирующего синусита. Прорывные научные исследования как двигатель науки, Сборник статей 2018.

[27] Мачарадзе Д. Ш., Сепиашвили Р. И. Лейкотриены и бронхиальная астма. *Астма* 2006;7:25–32.

[28] Охотникова Е. Н., Яковлева Н. Ю. Molecular genetic aspects of allergic diseases. *Педиатрия Восточная Европа* 2018;6:686–98.

[29] Волосовец АП, Врублевская СВ. Концепция синтропий/дистропий в наследовании атопической бронхиальной астмы у детей. *Патология* 2015:11–6.

[30] О.а К, Л.ю У. Цитокины как универсальная система регуляции. *Медицинские Новости* 2017:3–7.

[31] 2003. Значение генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2003:59–66.

[32] Костина Е. М. и др. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ТНФА у больных с инфекционнозависимой бронхиальной астмой. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2013:53–8.

[33] Зиядуллаев Ш. Х. и др. Генетические маркеры гиперреактивности бронхов при бронхиальной астме. *Академический журнал Западной Сибири* 2014;10:19.

[34] Исхакова, З. Ш., Исхакова, Ф. Ш., Нарзиева, Д. Б., Абдуллаев, Т. З., & Фуркатов, Ш. Ф. Использование остеогенного материала для замещения полостных дефектов челюстей. *Formation of psychology and pedagogy as interdisciplinary sciences* 2023:43–8.

[35] ДНК–тестирование: моногенные и мультифакториальные болезни. *РМЖ* 2011;19:794–800.

[36] НВП и др. К вопросу о коррекции микробиологического статуса у детей с бронхиальной астмой. *Современная медицина* 2017:8.

[37] Г БА, В МВ, В ЗИ, И ПА, Е КВ. ПОКОЛЕНИЯ МЕТОДОВ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДНК (ОБЗОР). *Научное Приборостроение* 2020;30:3–20.

[38] Хушвакова, Н. Ж., Исакова, Ю. Н., & Нуралиев, У. К. Оптимизация консервативного лечения хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология* n.d.:111–3.