



The importance of gene polymorphism in children with recurrent laryngotracheitis

Gulnoza SAMIEVA¹, Zebo SAFOEVA², Shavkatbek BAKIEV³

Samarkand State Medical University

ARTICLE INFO

Article history:

Received August 2024

Received in revised form

10 September 2024

Accepted 25 September 2024

Available online

15 October 2024

Keywords:

laryngotracheitis,
children,
Gene polymorphism,
endothelial growth factor,
relapsing.

ABSTRACT

The steady increase in the incidence of laryngotracheitis among the children's population, especially the repeated course, raises several serious questions for clinicians in terms of diagnosis and treatment. Recently, the study of the role of genetic factors in many allergic diseases, including in the respiratory tract, has been of particular interest. Laryngotracheitis is a disease of mainly bacterial origin, in which the pathogen and its antigens often penetrate the walls of blood vessels and contribute to the development of endothelial shock, causing the development of complex forms of the disease.

2181-3663/© 2024 in Science LLC.

DOI: <https://doi.org/10.47689/2181-3663-vol3-iss5-pp64-71>

This is an open-access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

Qaytalanuvchi laringotraxeit bilan og'rigan bolalarda gen polimorfizmining ahamiyati

ANNOTATSIYA

Kalit so'zlar:

laringotraxeit,
bolalar,
gen polimorfizmi,
endotelial o'sish omili,
qaytalanuvchi.

Nafas olish yo'llari shilliq qavatining yallig'lanishi organizmning hujayra, to'qima va immunitet darajalarida patomorfologik jarayon bilan birga keladi. Yallig'lanish jarayonini o'rganishga qaratilgan tadqiqotlarda to'qimalarning shikastlanishi patogenezini masalalarini ishlab chiqish, yuzaga kelishi mumkin bo'lgan asoratlarni bashorat qilish va ularni oldini olish tamoyillari va usullarini ishlab chiqish eng dolzarb hisoblanadi. Yallig'lanish reaksiyalarini amalga oshiradigan asosiy tizim qon tizimi bo'lib, uning zararli vosita ta'siriga javobi. Bu himoya funktsiyalari bilan faol leykotsitlarni ishlab chiqarishni ko'paytirish orqali tananing mudofaasini

¹ DSc., Professor, Head of Pathological Physiology Department, Samarkand State Medical University.

² PhD, Assistant, Department of Pathological Physiology, Samarkand State Medical University.

³ Students, Samarkand State Medical University.

rag'batlantirish orqali yallig'lanishning oldini olish va davolashning maqsadga muvofiqligini aniqlaydi.

Важность полиморфизма генов у детей с рецидивирующим ларинготрахеитом

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

ларинготрахеит,
дети,
полиморфизм генов,
фактор роста эндотелия,
рецидив.

Воспаление слизистой оболочки респираторного тракта сопровождается патоморфологическим процессом на клеточном, тканевом и иммунном уровнях организма. В исследованиях, направленных на изучение воспалительного процесса наиболее актуальным, является разработка вопросов патогенеза поражения тканей, прогнозирование возможных осложнений и разработка принципов и методов их предупреждения. Основной системой, реализующей воспалительные реакции, является система крови, ее ответ на действие повреждающего агента. Этим и определяется целесообразность профилактики и лечения воспаления путем стимуляции защитных сил организма путем усиленной продукции активных лейкоцитов с защитными функциями.

Dolzarbli. Sezilarli darajada, ko'p sitokinlerin genlar polimorfizm va immun javob [18,20] yo'nalishi bo'yicha o'zgarishi hissa qo'shadi bir xususiyati sifatida izoformlar borligi bilan ifodalanadi., bu kasallikning turli xil variantlariga moyillikni rivojlanishiga olib keladi [5,6,13]. VEGF [11,2] – alohida qiziqish bashorat qiluvchi omillar orasida tomir endotelial omillar gen bo'lgan orasida yagona nukleotid tiklash (SNP) bilan genetik omillar bor. Shu bilan birga, sitokinnarning faolligiga ta'sir qiluvchi genlarni o'rganish muhimdir, bu kasallikning rivojlanishiga moyillikni aniqlash va aniqlash patogenezi o'rganishda asosiy vazifalardan biridir [1,3]. So'nggi paytlarda bir qator allergik respirator kasalliklarning patogenezi qon tomir endotelial omillarga - kuchli ko'p funktsiyali sitokin bo'lgan VEGF geni [2,15] [4,7,16] ga alohida e'tibor qaratildi. Shu kunlarda mahalliy va xorijiy olimlar yuqumli va allergik [9,10,12] turli omillar ta'sirida patologik jarayonning rivojlanishini ta'minlaydigan takroriy laringotraxeit patogenezi zamonaviy kontseptsiyani ko'rsatdilar. Shu bilan birga, immunitet kasalliklarini qo'zg'atishda ishtirok etadigan sitokinnarni ishlab chiqarish uchun mas'ul bo'lgan genlarni o'rganish ilmiy va amaliy qiziqish uyg'otadi [23,24].

Tadqiqotimizning maqsadi: Bolalarda qaytalanuvchi laringotraxeit VEGF-A - 634 G>C o'sish omili genining endotelial tizim genining allelik variantlarini va genotip polimorfizmining assotsiatsiyasini o'rganish edi.

Tadqiqot usullari va obyekti. Bizning tadqiqotimizning asosini qaytalanuvchi stenozli laringotraxeit bilan 85 ta bemor 3yoshdan 5 yoshgacha tashkil etdi, ularni 2 guruhga bo'ldik, birinchi guruh - 55 ta bemor va ikkinchi guruh –30 ta sog'lom bolalardan tashkil topti. Tadqiqot anamnez yig'ish, umumiy ko'rik va instrumental endoskopik rinoskopiya, faringoskopiya, otoskopiya va laringoskopiya iborat otorinolaringologik tekshiruvdan boshlandi. Material yig'ishda DNK namunalarini standart texnikaga muvofiq

periferik qon limfotsitlaridan ajratib olindi. Ajratilgan DNKning konsentratsiyasi va tozaligi DNK o'z ichiga olgan eritmalarning optik zichligini o'lchashda baholandi.

VEGF gen G/C polimorfizm genotipini "Syntol" kompaniyasi reaktivi yordamida, PCR kuchaytirgich apparatida Rotor gen 6000 Model 65h0-100 (Avstraliya) ishlab chiqaruvchining ko'rsatmalariga muvofiq amalga oshirildi. Natijalarni statistik tahlil qilish "OpenEpi 2009, 2.3 versiyasi" statistik dasturiy ta'minot to'plami yordamida amalga oshirildi. Allel va genotip variantlarining chastotasi (f) formula bo'yicha hisoblab chiqilgan: $f=n/2n$ va $f=n/n$, bu erda n-variantning paydo bo'lishi (allel va genotip), n-namuna hajmi.

Tadqiqot natijalari. VEGF- A - 634 G>C genining molekulyar genetik tadqiqotlari natijalari 1.1-jadvalda keltirilgan.

Qaytalanuvchi laringotraxeit bilan kasallangan bolalarda VEGF-A - 634 G>C genining allelik variantlarining tarqalish chastotasi va polimorfizmi.

N-tekshirilgan bemorlar soni; * n-o'rganilgan allellar soni; * nazorat guruhiga nisbatan ishonch ko'rsatkichi ($P<0.05$).

Jadvaldan ko'rinib turibdiki, sog'lom bolalarning nazorat guruhida VEGF - a-634 genining funksional alleli 98,3% hollarda (59/60), asosiy guruhda esa 86,4% hollarda aniqlangan (95/110), bu nazoratga qaraganda 1 baravar yuqori edi. guruh. ($r=6,52$ $p<0,01$; $HR=0.11$; 95% Ci 0.01 -0.83);

Jadval 1.

№	Guruhlar	Allellarning uchrash chastotasi				Genotip tarqalishining chastotasi					
		G		C		G/G		G/C		C /C	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Birinchi guruh N=55 (110)	95	86,4	15	13,6	43	78,2	9	16,4	3	5,5
2.	Ikkinchi guruh N=30(60)	59	98,3	1	1,6	29	96,6	1	3,3	-	-

Sog'lom bolalarning nazorat guruhidagi SAFR-a - 634 genining funksional bo'lmagan mutant alleli 1,6% hollarda (1/30) aniqlangan bo'lsa, takroriy laringotraxeit (RLT) bo'lgan bolalarning asosiy guruhida 13,6% hollarda (15/110) aniqlangan., bu ko'rsatkichdan 8,5 baravar yuqori edi. nazorat guruhining ko'rsatkichlari. ($r = 6,52$; $P<0,01$; $HR=9.32$; 95% CI 1,2 -72,4).

PPT bilan bolalar orasida VEGF-a - 634 gen mutant variant allel C yuzaga chastotasi qiyosiy baholash 13,6% edi, va nazorat (1,6%) bilan o'rganib ko'rsatkich (p qadriyatlar muhim farq ko'rsatdi <0.01). Olingan natija VEGF-a - 634 genining "C" alleli polimorfizmining bog'lanishini ko'rsatishi mumkin, bu esa laringotraxeitli bolalarda relaps bilan aminokislotalar ketma-ketligining 634 holatida C ni G bilan almashtirishga olib keladi. Shu bilan birga, genomda C allel polimorfizmi variantida laringotraxeitning takroriy shakllarini rivojlanish xavfi 8,5 barobar ortadi ($HR =8,5$).

Sog'lom bolalarning nazorat guruhidagi umumiy meros modelida VEGF-A-634 g>C gen polimorfizmining genotipik variantlarining taqsimlanishini tahlil qilish 96,6% hollarda (29/30) g/G funktsional homozigot variantlarining aniqlanishini ko'rsatdi, asosiy guruh bemorlarida esa bu genotip 78,2% hollarda aniqlangan (43/55), bu nazorat guruhiga nisbatan 1,2 marta kam bo'lgan. (R. 2=5,2; P < 0,07; HR =0,12; 95% CI 0,02 -1,0). Shuni ta'kidlash kerakki, g/G funktsional genotipining yuqori populyatsion chastotasi nazorat guruhida ham, o'rganilayotgan namunadagi RLT bo'lgan bolalar orasida ham funktsional jihatdan noqulay genotip bilan birgalikda funktsional jihatdan qulay allelga foyda keltirishi mumkin.

Holbuki, nazorat guruhidagi VEGF-A - 634 G>C genining heterozigotli varianti 3,3% hollarda (1/30) va asosiy guruhda - 16,4% (9/55) da aniqlangan, bu ko'rsatkichlardan 4,9 baravar yuqori bo'lgan.sog'lom bolalarni nazorat qilish. (R. 2=5.22; P<0.07; HR =5.67; 95% CI 0.68 -47.16) VEGF-A - 634 g>C genining noqulay homozigot varianti kasal bolalar guruhida 3,6% hollarda (2/55) aniqlangan va bu genotip nazorat guruhida yo'q edi sog'lom bolalar. (R. 2=5.22; p < 0.07; HR =4.07; 95% CI 0.2 -81.4) (jadval 1.). Biroq, umumiy meros modelini hisoblashda statistik tahlil ushbu farqlarning ahamiyati yo'qligini ko'rsatdi. (p < 0,07).

Cochran-Armitage testi bo'yicha qo'shimcha meros modelini tahlil qilganda, genotip polimorfizm assotsiatsiyasi statistik jihatdan ahamiyatli edi.

VEGF-A-634 g/g genining funktsional genotiplari nazorat qiluvchi bolalar ko'rsatkichlaridan statistik jihatdan sezilarli darajada farq qiladi. (r = 4.9; p < 0.03; HR =0.12; 95% CI 0.02-1.0).Heterozigot G / C va VEGF-A-634 geni noqulay homozigot variant C/C sezilarli darajada nazorat sog'lom bolalar ko'rsatkichlari farq, qaysi tashkil etdi D. 2=4.9; P<0.03; HR =5.67;95% CI 0.68-47.16 va D. 2 = 4.9; P < 0.03; HR = 4.07; 95% CI 0.2-81.4 nisbatan.

Olingan ma'lumotlar VEGF-A - 634 g>C genining polimorfizmining heterozigotli genotipi takroriy laringotraxeitning shakllanishini aniqlaydigan genetik determinant ekanligini va uning tashuvchisi bu patologiyaning rivojlanishi uchun moyillik omili ekanligini ko'rsatishi mumkin, bu uning xavfini 6 baravar oshiradi (HR =5.67).

Shunday qilib, bizning tadqiqotimiz ma'lumotlari VEGF-A - 634 g>C genining noqulay variant alleli "C" polimorfizmining bog'lanishini ko'rsatdi, bu g ni aminokislotalar ketma-ketligining 634 pozitsiyasida s ga almashtirishga olib keldi va laringotraxeitning takroriy shaklini rivojlanishi bilan. Biz genom bir variant polimorfizm allel huzurida laringotraxeit bilan takrorlanish xavfi 5,7 barobar oshdi, deb topildi (HR =5.67). Olingan natija, shuningdek, VEGF-a-634 gen polimorfizmining heterozigotli genotipi laringotraxeitning takroriy shakli shakllanishini aniqlaydigan genetik determinant ekanligini va g/C genotipining tashuvchisi allergik rinitli bolalarda laringotraxeit uchun moyillik omili ekanligini ko'rsatadi.

O'rganilayotgan polimorfizmning VEGF-a-634 genining funktsional jihatdan noqulay g alleli va geterozigotli g/C genotipining takroriy laringotraxeit patogenezi bilan ishonchli assotsiatsiyasi ushbu patologiyaning homozigotli variant genotipi bilan bog'lanish ehtimoli yuqori ekanligini ko'rsatishi mumkin. Biroq, bu gipotezani tasdiqlash VEGF-a-634 genining C/C polimorfizmining funktsional jihatdan noqulay genotipik variantining populyatsiya tarqalishining pastligi tufayli namuna hajmining sezilarli darajada oshishi bilan qo'shimcha tadqiqotlarni talab qiladi.

Shuni ta'kidlash kerakki, turli populyatsiyalarda polimorf genlarning noqulay allellarining chastotasi har xil bo'lishi mumkin, chunki har bir populyatsiya o'z allel fondiga

ega. Populyatsiyada genlarning heterozigot yoki gomozigot genotiplarining paydo bo'lish chastotasi ham o'zgaruvchan qiymatdir, chunki ularga populyatsiyaning genetik tuzilishini aniqlaydigan bir qator dinamik omillar ta'sir qiladi [19,22]. Shuning uchun kasalliklarning rivojlanishi va patogenezini bilan potentsial bog'liq bo'lgan polimorfik genlarni o'rganishda muhim nuqta o'rganilayotgan polimorfizmlarning genotiplarining kutilgan va kuzatilgan chastotasini tahlil qilish va chastota taqsimotining Hardy-Vaynberg muvozanatiga (XB) mos kelishidir. [21,22].

Allellarning chastotasini o'rganish asosida biz nazariy jihatdan kutilgan (kutilgan, exp.) shartli panmiktik populyatsiyada VEGF-A-634 g>C genining polimorfizmi genotiplarining chastotalari va aslida kuzatilgan (kuzatilgan, OBS.) Xardi-Vaynberg qonuniga genotiplarning chastotalari (2-jadval.).

RL (RHB muvofiqligi)bo'lgan bemorlar guruhlarida VEGF-A-634 G>C genining polimorfizmi genotiplarining kuzatilgan va kutilayotgan chastotasini tahlil qilish 2-jadvaldan quyidagicha.

Jadval 2.

Genotiplar	Genotiplar turlari		χ^2	P
	Birinchi	Ikkinchi		
G/G	78,2	57,15	0,74	0,18
G/C	16,4	36,9	0,24	
C/C	5,5	5,95	0,019	
Total	100,00	100,00	1,7	

RLT bilan kasallangan bolalarning asosiy guruhidagi VEGF-A - 634 g>C genining polimorfizmining RHV tomonidan genotiplarning tarqalish chastotasini tahlil qilish natijalari shuni ko'rsatdiki, g/G genotiplarining kuzatilgan chastotasi 78,2%, geterozigotli g/C genotiplari-16,4% va gomozigot - C/C- 5,5% - shunga ko'ra, G/G guruhining funksional genotiplarining kutilgan chastotasi 57,15% ni tashkil etdi, bu kuzatilganlardan 1,4 baravar past, g/C ning heterozigotli variantlari esa - 36,9%, bu kuzatilgan ko'rsatkichlardan 2,3 baravar yuqori va S/S ning kutilayotgan gomozigotli funksional bo'lmagan genotiplari 5,9% ni tashkil etdi, bu kuzatilgan genotiplar ko'rsatkichlaridan mos ravishda 1,1 baravar yuqori.

Holbuki, nazorat guruhida VEGF-a-634 genining funksional G/g genotiplarining kuzatilgan va kutilgan chastotasi mos ravishda 96,7% va 60,6% hollarda topilgan va kuzatilgan variantning heterozigotli G/C varianti 3,3% hollarda qayd etilgan va kutilgan bittasi-34,5% holatlar.

Ushbu polimorfizm genotiplarining kutilayotgan va kuzatilgan chastotalarining qiyosiy tahlili barcha o'rganilayotgan guruhlarda ko'rsatkichlarning statistik jihatdan sezilarli og'ishi ($P>0,05$) yo'qligini aniqladi, bu o'rganilayotgan namunalardagi genotiplarning kuzatilgan ulushi Xardi-Vaynberg muvozanatiga mos kelishini ko'rsatadi.

Ushbu markerning genetik tuzilishini o'rganish bemorlarning asosiy guruhida nazorat guruhiga nisbatan g/C geni VEGF-a - 634 kutilgan heterozigotlikning nisbatan yuqori darajasini aniqladi (mos ravishda 36,9% va 34,5%). Olingan natijalar aslida hisoblangan heterozigotlarning emas, balki kutilayotgan heterozigotlarning yuqori chastotalari ehtimolini ko'rsatadi.

Shuni ta'kidlash kerakki, asosiy kasallikning klinik kechishida etiologik omildan tashqari, birga keladigan patologiyaga ham muhim ahamiyat beriladi. Shunday qilib,

molekulyar genetik tadqiqotlar natijalari RLT bo'lgan bolalarda fon kasalliklarini hisobga olgan holda tahlil qilindi. Shunday qilib, bolalar klinik tahlil natijalari asosiy guruhda 33 bolalar hollarda 60%, allergik rinit tashkil turli zo'ravonlik, anemiya bilan kasallangan edi ko'rsatdi - 18 (32,7%) va raxit aniqlandi - hollarda 6% ni tashkil etdi 6 bolalarda, 10,9%. VEGF-a-634 genining allelik variantlarini hisobga olgan holda

VEGF-a - 634 genining allelik variantlarini hisobga olgan holda, anemiya ko'pincha g – 80% qulay allelik varianti, 23,6% allergik rinit, 5,5% hollarda raxit bo'lgan bolalarda qayd etilgan. VEGF-A-14.5 genining noqulay allelik variantlari bo'lgan bolalarning 8% (634) ko'pincha anemiya bilan kasallangan bo'lsa, allergik rinit 9.1% (5 bemor) da tashxis qo'yilgan.

O'rganilgan namunalardagi VEGF-A-634 (G/C) gen polimorfizmi genotiplarining kuzatilgan ulushining Hardy-Vaynberg muvozanatiga mos kelishini hisobga olgan holda, bizning tadqiqotimiz funktsional jihatdan noqulay "C" allelining mumkin bo'lgan assotsiatsiyasini ko'rsatadi va bu g ni almashtirishga olib keladi. Takroriy laringotraxeit xavfi bilan aminokislotalar ketma-ketligining 634 holatida C. Shu bilan birga, genomda r polimorfizmli variant alleli mavjud bo'lganda bolalarda laringotraxeit rivojlanish xavfi xavfni 9 barobar oshiradi (HR =9.3). Shuningdek, biz VEGF-a-634 genining G/C polimorfizmining heterozigotli genotipi genetik determinant ekanligini ko'rsatdik, bu patologiyaning rivojlanishi uchun moyillik omili bo'lib, uning xavfini 5,6 barobar oshiradi (HR =5,7). Olingan ma'lumotlar KBB shifokorlari va pediatrlaridan katta e'tibor talab qiladi.

Natijalar va munozaralar. Olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, VEGF-A - 634 geniga ega mutant allel turi bo'lgan bolalarda qon tizimi kasalligi (turli darajadagi anemiya) yondosh kasalliklari orasida eng ko'p uchrashi aniqlandi, bu esa o'z navbatida katta e'tiborni talab qiladi. VEGF-A - 634 geni qon tomir endotelial o'sish omili bo'lganligi sababli, uning noqulay funktsional bo'lmagan allel turi bilan neoplastik angiogenezning rivojlanishi qayd etiladi, bu mikrovaskulyar zichlikning oshishiga yordam beradi. Bizning fikrimizcha, laringotraxeitning rivojlanishida bu turdagi allelning uchrashi kasallikni keltirib chiqaruvchi omillardan biri bo'lishi mumkin.

Xulosa. Tadqiqot natijasida VEGF-A-634 genining Ile 105 Val polimorfizmining C va getero-G/C va C/C allellari o'zbek populyatsiyasining bolalarida qaytalanuvchi laringotraxeit rivojlanishida muhim belgilardan biri ekanligi aniqlandi.

Biomateriallarning (DNK) molekulyar genetik tekshiruvi Geno-Technologiya MCHJ klinikasi negizida o'tkazildi. Tadqiqot ob'ekti va mavzusi bolalarning DNK namunalari, gen VEGF- A - 634 G>C edi. DNK namunalari standart texnikaga muvofiq periferik qon limfotsitlaridan ajratilgan. Izolyatsiya qilingan DNKning kontsentratsiyasi va tozaligi 260 va 280 nm to'lqin uzunligidagi DNK tarkibidagi leykositlarning optik zichligini nanodrop 2000 spektrofotometruga (AQSh) nisbatan o'lchash orqali baholandi. Shunday qilib, VEGF-A-105 genining iie 634 Val polimorfizmining C alleli va hetero - G/C va C/C gomozigot genotiplari o'zbek populyatsiyasi bolalarida qaytalanuvchi laringotraxeit xavfi ortishining muhim belgisi hisoblanadi ($p<0.03$). G alleli va funktsional jihatdan qulay g/C genotipi patologiyaning rivojlanishiga nisbatan ishonchli himoya belgilaridir (bitiklar²=4.92; $p<0.03$; HR =5.67; 95% CI 0.68 -47.16). .

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. Safoeva, Z., & Samieva, G. Treatment of children with acute stenosing laryngotracheitis in conditions of prolonged tracheal intubation. Евразийский журнал медицинских и естественных наук, (2022); 2(6), 185-190.
2. Safoeva, Z. F., & Samiyeva, G. U. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES AND THERAPY OPTIONS FOR RECURRENT LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN. Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences, (2022); 1(4), 105-106.
3. Samieva G. U. et al. Features of distribution and density of lymphoid cells of the mucosa of the larynx as a manifestation of local immunity in chronic laringitis (analysis of sectional material) //European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 3. – С. 2516-2522.
4. Safoeva, Z. F., & Samieva, G. U. ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME IN CHILDREN AND ITS EFFECT ON THE CLINICAL COURSE OF VARIOUS FORMS OF LARYNGOTRACHEITIS. In Materials of International Scientific-Practical Conference (2022, May); (p. 25).
5. Safoeva, Z. F., & Samiyeva, G. U. RESPIRATORY TRACT MICROBIOCENOSIS DISORDERS IN CHILDREN WITH ACUTE STENOTIC LARYNGOTRACHEITIS. Академические исследования в современной науке, (2022); 1(15), 43-44.
6. Samieva M., Madyarova M. The Growth of ICT indicators in the Digital Economy of Uzbekistan //Eurasian Research Bulletin. – 2022. – Т. 15. – С. 178-184.
7. Самиева Г. У. Дисбиотические расстройства верхних дыхательных путей у детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом //Медицинские новости. – 2015. – №. 7 (250). – С. 70-71.
8. Farxotovna, S. Z. MODERN CONCEPTS OF RECURRENT LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN: PROBLEMS AND SOLUTIONS. JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE, (2022); 7(1).
9. Abdukarimova, M. A., Mansurov, J. C., & G'aybullayev, J. FEATURES OF THE COURSE OF RECURRENT LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN AGAINST THE BACKGROUND OF ATOPY. Modern Science and Research, (2024); 3(2), 505-507.
10. Сафаева З., Абдувахидова А. СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА У ДЕТЕЙ //Solution of social problems in management and economy. – 2023. – Т. 2. – №. 2. – С. 62-65.
11. Сафаева З., Абдувахидова А. РЕСПИРАТОРНЫЕ МИКРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ СТЕНОЗИРУЮЩИМ ЛАРИНГОТРАХЕИТОМ //Science and innovation in the education system. – 2023. – Т. 2. – №. 2. – С. 71-73.
12. Safoeva Z. F., Samiyeva G. U. RESPIRATORY TRACT MICROBIOCENOSIS DISORDERS IN CHILDREN WITH ACUTE STENOTIC LARYNGOTRACHEITIS //Академические исследования в современной науке. – 2022. – Т. 1. – №. 15. – С. 43-44.
13. Farxotovna S. Z. BOLALARDA STENOZLI LARINGOTRAXEITNI DAVOLASHNING PATOGENETIK RIVOJLANISH MEKANIZMI VA ZAMONAVIY YONDASHUVLARI //ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ. – 2024. – Т. 42. – №. 4. – С. 89-93.
14. Farxotovna S. Z. et al. Irsiy Kasalliklarning Genetik Asoslari: Patofiziologiyaga Oid Tushunchalar //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2023. – Т. 2. – №. 11. – С. 221-224.

15. Nesterenko, Z. V. Recurrent bronchitis as a clinical variant of functional changes of the respiratory system in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*, (2017); 8(5), 44-48.
16. Altmüller, J., Palmer, L. J., Fischer, G., Scherb, H., & Wjst, M. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *The American Journal of Human Genetics*, (2001); 69(5), 936-950.
17. Awata, T., Inoue, K., Kurihara, S., Ohkubo, T., Watanabe, M., Inukai, K., ... & Katayama, S. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes*, (2002); 51(5), 1635-1639.
18. Carmeliet, P., & Jain, R. K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, (2011); 473(7347), 298-307.
19. Ding, X., & Kaminsky, L. S. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annual review of pharmacology and toxicology*, (2003); 43(1), 149-173.
20. Ferrara, N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nature Reviews Cancer*, (2002); 2(10), 795-803.