



**RESULTS OF FREQUENCY ANALYSIS DISTRIBUTION OF A1188C RS3212227
POLYMORPHISM IN THE IL 12B GENE AMONG PATIENTS WITH CHRONIC
RHINOSINUSITIS POLYPOSIS**

U.S. Khasanov

Tashkent Medical Academy

ukhasanov@yahoo.com

J.A. Djuraev

Tashkent Medical Academy

drdjuraev@mail.ru

U.N. Vokhidov

Tashkent Medical Academy

dr_ulugbek@list.ru

Sh.Kh. Khujanov

Tashkent Medical Academy

shokhimardon_khudjanov@gmail.com

A.Zh. Botirov

Tashkent Medical Academy

abdurasul_botirov@gmail.com

A.Z. Shaumarov

Tashkent Medical Academy

azizkhon_shaumarov@gmail.com

ABOUT ARTICLE

Key words: paranasal sinuses, polyp, allele, genotyping.

Received: 05.01.22

Accepted: 12.01.22

Published: 17.01.22

Abstract: Analyzing the prevalence of genotypic variants of this polymorphism, we revealed a direct association of the C/C monogenotype of the A1188C rs3212227 polymorphism in the IL12B gene with the development of polyposis processes. In addition, these data emphasize the prognostic significance of the C/C genotype of the rs1800896 polymorphism of the IL-12B gene in the development of CPMS. In carriers of this genotype, the relative risk of developing CPMS increases by more than 3 times, compared with carriers of other genotypic variants of the rs3212227 polymorphism of the IL12B gene.

**IL 12B GENIDA A1188C RS3212227 POLIMORFIZMINING SURUNKALI
POLIPOZLI RINOSINUSIT BO'LGAN BEMORLAR O'RTASIDA UCHRASH
CHASTOTALARI TAHLILI NATIJALARI**

*U.S. Xasanov, J.A. Djurayev, U.N. Vohidov, Sh.X. Xudjanov, A.J. Botirov, A.Z. Shaumarov
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi*

MAQOLA HAQIDA

Kalit so'zlar: burun yondosh bo'shliqlari, polip, allel, genotiplash.

Annotatsiya: Ushbu polimorfizmning genotipik variantlari tarqalishini tahlil qilib, biz polipoz jarayonlarining rivojlanishi bilan IL12B genida A1188C rs3212227 polimorfizmining C/C monogenotipining bevosita bog'lanishini aniqladik. Bundan tashqari, ushbu ma'lumotlar SPRS rivojlanishida IL-12B genining rs1800896 polimorfizmining C/C genotipining prognostik ahamiyatini ta'kidlaydi. Ushbu genotip tashuvchilarda SPRS rivojlanishining nisbiy xavfi IL12B genining rs3212227 polimorfizmining boshqa genotipik variantlarining tashuvchilari bilan solishtirganda 3 baravardan ko'proq ortadi.

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЧАСТОТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА
A1188C RS3212227 В ГЕНЕ IL 12B СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ
ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНОСИТОМ**

*У.С. Хасанов, Ж.А. Джуряев, У.Н. Вохидов, Ш.Х. Худжанов, А.Ж. Ботиров,
А.З. Шаумаров
Ташкентская Медицинская Академия*

О СТАТЬЕ

Ключевые слова: околоносовые пазухи, полип, аллел, генотипирование.

Аннотация: Анализируя распространенность генотипических вариантов данного полиморфизма, мы выявили прямую ассоциированность моногенотипа C/C полиморфизма A1188C rs3212227 в гене IL12B с развитием полипозных процессов. Кроме того, эти данные подчеркивают прогностическую значимость C/C-генотипа полиморфизма rs1800896 гена IL-12B в развитии ХПРС. У носителей данного генотипа относительный риск развития ХПРС возрастает более, чем в 3 раза, по сравнению с носителями других генотипических вариантов полиморфизма rs3212227 гена IL12B.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания околоносовых пазух относятся к наиболее часто встречаемой патологии в оториноларингологии, чему способствует современная экологическая обстановка, широкая распространенность аллергических и вирусных респираторных заболеваний, снижение местного и общего иммунитета. Все исследователи сходятся во мнении, что за последние годы в мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости хроническим синуситом, и в том числе – хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС) ([Ayumi Fukuoka, Blazej Grzeskowiak, Chia-Yu Chiu, 2019](#)).

Эпидемиологические исследования ХПРС в России, которые проводились с промежутком в 5 лет, свидетельствуют о том, что в избранных временных промежутках в каждом конкретном регионе распространенность заболевания значительно не меняется. В силу ряда причин (экологической обстановки, социальной и медикаментозно нагрузки, изменения функциональных показателей важнейших гомеостатических систем организма человека и т.д.) ожидать снижения заболеваемости ХПРС не приходится. Стабильность показателей заболеваемости ХПРС, вне зависимости от региональных особенностей или иных внешних факторов, ведущие отоларингологи считают основанием для более детального изучения причин возникновения этой нозологии ([Claus Bachert, Peter W. Hellings, 2019](#)), прежде всего - генетической предрасположенности к развитию ХПРС. В пользу генетической гипотезы развития ХПРС говорят многие факты. Доказано, что риск развития ХПРС при наличии полипозной наследственности выше в 25 раз, при гетерозиготном носительстве фенотипа MZ (недостаточность альфа-1 антитрипсиназы) - в 4 раза, при сухом типе ушной серы - в 3 раза [5]; обнаружены изменения кариотипов клеток периферической крови больных ХПРС ([FR Ernst, R Imhoff, M Minshall, 2018](#)). Поскольку хромосомный полиморфизм может определять индивидуальную чувствительность к возникновению любого заболевания, т.е. индивидуальный ответ организма на повреждающий фактор, лица, имеющие варианты кариотипа, отличные от нормы, подвержены риску развития тех или иных заболеваний, зависящих от гипо-, гипер, или нормо- чувствительности наследственного аппарата [7,8,9,10].

В многочисленных исследованиях последнего десятилетия продемонстрирована зависимость иммунного ответа от аллельного полиморфизма генов цитокинов. Результатом таких работ *in vitro* является выявление отдельных аллелей генов, ассоциированных с повышенной либо пониженной продукцией соответствующего цитокина ([Matthew Szymaszek, Gention Toshkesi, 2019](#)). Полученные на сегодняшний день данные позволяют предположить, что полиморфные гены цитокинов способны принимать активное участие в формировании специфического иммунного ответа на патологические

состояния человека. Отдельные аллельные варианты могут быть ассоциированы с уровнем продукции соответствующего белка, что тоже оказывает влияние на течение заболевания и развитие ряда осложнений. Однако остается неясным, какие именно мутации и каких цитокинов имеют решающее значение в развитии отдельных заболеваний. Поэтому перспективным направлением молекулярно-генетических исследований является изучение вклада конкретных аллелей в склонность к инфицированию в развитии патологии.

Современный этап в развитии цитологии, гистологии и клинической анатомии, а также прогресс в диагностических технологиях привел к представлениям о полости носа как сложной морфофункциональной системе ([Taku Ito, Satoshi Ikeda, 2018](#)). Полученные в процессе научных изысканий современные знания об анатомии, гистологии и физиологии, а также морфогенезе различных патологических процессов в полости носа и околоносовых пазух существенно расширили представление о функциональном значении данных структур в адаптационных возможностях полости носа к условиям дыхания, их роли в системе органов дыхания в целом.

Современные гистологические и клинико-функциональные исследования позволили констатировать ([2019](#)). Это связано с ухудшением экологической и социальной обстановки, усилением вирулентности микробной флоры, изменением ее состава и резистентности к антибактериальным препаратам. В патогенезе заболеваний ЛОР-органов, кроме инфекционного агента, ведущая роль принадлежит иммунной системе слизистых оболочек носа и глотки, а также общим реакциям гуморального и клеточного иммунитета.

Резистентность организма к экзо- и эндогенным патологическим факторам во многом связана

Известно, что во многих органах и тканях, в том числе и в слизистой носовой полости человека, морфологический профиль у пациентов с признаками полипозного риносинусита практически не изучены. Поэтому изучение морфофизиологической организации слизистой оболочки носовой полости у людей является актуальной проблемой современной цитологии, гистологии и клеточной биологии.

Учитывая вышеизложенное, нами проведено исследование генетического полиморфизма генов цитокинов у больных ХПРС, результаты которого демонстрируют генетически определенные особенности иммунного ответа, способствующие развитию ХПРС, а также определяющие некоторые клинические особенности заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования и для выполнения поставленных задач клинические исследования были проведены у 140 больных с ХПРС и с хроническими риносинуситами, находившихся на обследовании и лечении в ЛОР-отделении

многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2017-2019 гг. Обследуемые пациенты соответствовали следующим критериям: наличие в полости носа полипозной ткани, обтурирующей общий носовой ход полностью или не менее чем на 50%; жалобы на длительное затруднение носового дыхания; по мнению пациента, заболевание существенно снижает качество его жизни; отсутствие острой воспалительной патологии; письменно заверенное информированное согласие на оперативное лечение и морфологическое исследование операционного материала (прилагается к истории болезни).

Для изучения диаллельного полиморфизма промоторных регионов генов, изучаемых интерлейкинов обследованы 50 здоровых, (не имеющих ХПРС) доноров, мужчин и женщин. Средний возраст обследованных доноров $51,3 \pm 1,44$ лет.

Для проведения ПЦР в реальном времени использовали коммерческий набор с красителем SYBRGreen I (Литех, Россия) Исследовали полиморфизм пяти позиций гена IL10 rs1800895 592C>A. Генотипирование образцов проводилось при помощи аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе «ДТ-96» (ДНК-Технология) с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I. Реакционная смесь соответствовала рекомендации фирмы-изготовителя.

Реакция начиналась с фазы активации Taq-полимеразы (93°C , 1 мин.). Последующие 35 циклов ПЦР состояли из фаз денатурации (93°C , 10 сек.), отжига (64°C , 15 сек.) и элонгации (72°C , 20 сек.). Считывание сигнала проводили на стадии элонгации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Представленные в таблице 1 значения распределения аллелей и генотипов полиморфизма A1188C rs3212227 в гене IL 12B в 1-2-группе и контроля.

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма A1188C rs3212227 в гене IL 12B группах пациентов и контроля

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов				
	A		C		A\A		A\C		C
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
ХПРС n=31	6	0.32	9	.67	5	0.64	8	9.35	1
ХРС n=40	1	8.75	8	1.25	1	7.5	7	2.5	2
Контрольная группа n=73	30	9.0	8	1.0	6	7	8.1	6	1.9

С учетом того, что выявляемость аллеля А преобладала всех группах исследование. Следует учитывать, что в частота выявления аллеля А в 1-группе незначительно превалировала, относительно её значений в 2- и контрольной группе. Частота выявления аллеля С, напротив была незначительно выше среди пациентов 2 группы, относительно его частоты в 1 группы и популяционной выборке.

Исследование распределения генотипов показало, что гомозиготный генотип А/А был незначительно, почти в 1,2 раза чаще выявлен в 1 группе состав 80.64%, в то время как частота выявления гетерозиготного генотипа А/С была несущественно в 1,1 раза выше среди пациентов с ХРС 2 группы. Обратную ситуацию можно было наблюдать при исследовании гомозиготного генотипа С/С, который не был выявлен среди всех группах исследование (рисунок 1,2).

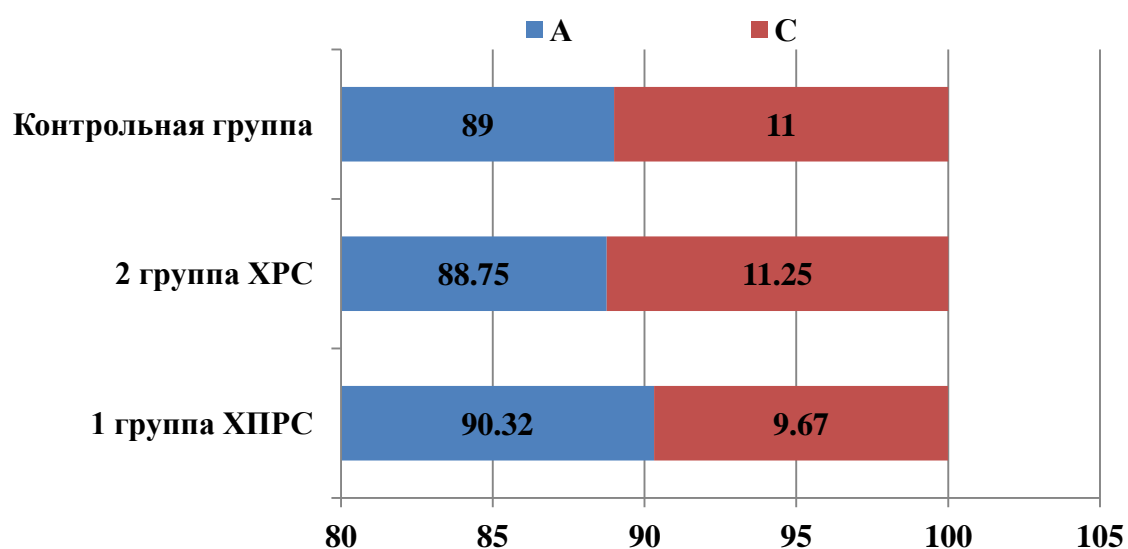


Рис. 1. Частота распределения аллелей полиморфизма А1188С rs3212227 в гене IL12В группах пациентов и контроля

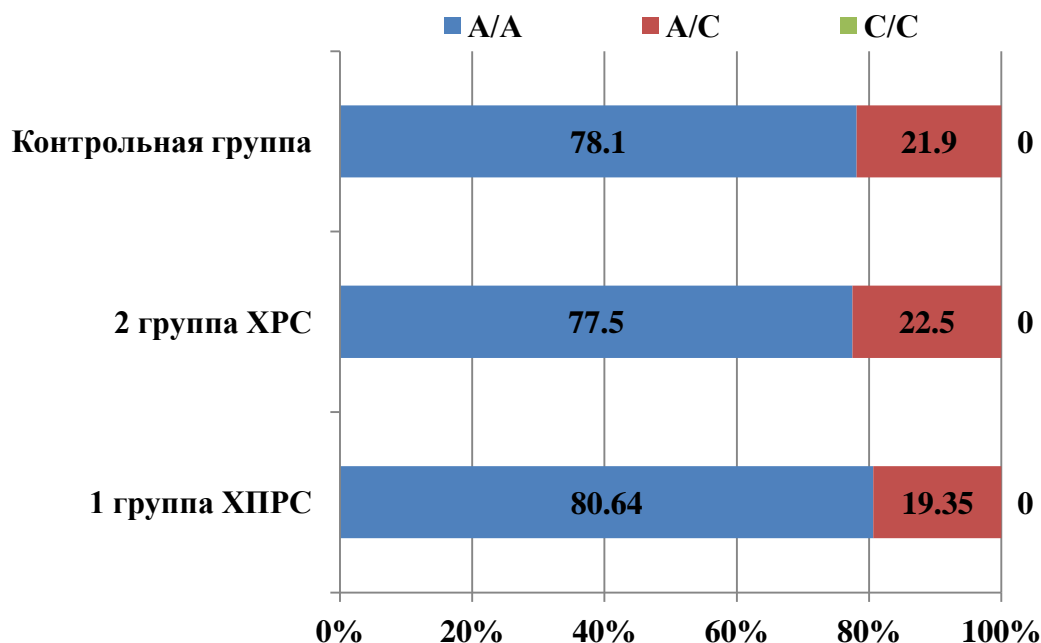


Рис. 2. Частота распределения генотипов полиморфизма A1188C rs3212227 в гене IL 12B группах и подгруппах пациентов и контроля

В таблице 2 представлены результаты анализа распределения аллелей и генотипов среди представителей популяционной выборки и пациентов 1-2 группах.

Таблица 2

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма A1188C rs3212227 в гене IL 12B в 1- и контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				Chi2	p	RR	+ 95% CI	OR	+95% CI
	ХПРС		Контрольная							
	n	%	n	%						
A	56	90,32	130	89,04	0,076	0,273	1,014	4,130	1,149	3,093
C	6	9,68	16	10,96	0,076	0,727	0,986	1,683	0,871	2,332
A/A	25	80,65	57	78,08	0,086	0,273	1,033	4,550	1,170	3,347
A/C	6	19,35	16	21,92	0,086	0,305	0,883	3,890	0,855	2,440

Проведенный анализ показал, что если частота выявления аллеля А не имела статистически-значимых отличий в выявлении в 1 и контрольной группах, однако была отмечена тенденция к повышению его выявляемости среди больных с ХПРС ($\chi^2 = 0.07$; $P=0.2$; $RR=1.01$; $OR=1.14$; $95\% CI: 4.13- 3.09$), в то время как для аллеля С, напротив, была

характерна тенденция к повышению его встречаемости среди условно-здоровых лиц ($\chi^2=0.07$; $P=0.7$; $RR=0.98$; $OR=0.87$; 95% CI: 1.68- 2.33).

Анализ частот выявления генотипа А/А показал, что среди пациентов с ХПРС данный генотип был выявлен статистически-незначимо менее чем в 1,1 раза чаще, по сравнению с группой условно-здоровых лиц ($\chi^2=0.08$; $P=0.2$; $RR=1.03$; $OR=1.17$; 95% CI: 4.55- 3.34). Исследование распределения генотипа А/С показало тоже самую картину, в соответствии с которой было обнаружено незначительное и статистически-незначимое преобладание – в 1,1 раза частоты его выявления в контрольной группе условно-здоровых лиц, относительно значений выявляемости данного генотипа у больных 1 группы с ХПРС ($\chi^2=0.08$; $P=0.3$; $RR=0.88$; $OR=0.85$; 95% CI: 3.890-2.44).

Представленные в таблице 3 результаты анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма А1188С rs3212227 в гене IL 12В демонстрируют одинаковых показателей пациентов с ХРС и среди условно-здоровых лиц.

Анализ распределения аллелей А и С показал наличие незначительного менее в 1,0 раза и статистически-незначимого преобладания аллеля А в контрольной выборке ($\chi^2=0.004$; $P=0.36$; $RR=0.99$; $OR=0.97$; 95% CI: 2.95- 2.30), а также было отмечено статистически-незначимое, менее в 1,0 раза преобладание аллеля С среди пациентов с ХРС ($\chi^2=0.04$; $P=0.6$; $RR=1.0$; $OR=1.03$; 95% CI: 1.84- 2.45).

Было установлено, что генотип А/А среди условно-здоровых лиц незначимо, менее в 1,0 раза превышает его частоту выявления среди пациентов с ХРС ($\chi^2=0.005$; $P=0.35$; $RR=0.99$; $OR=0.96$; 95% CI: 3.18-2.43).

Таблица 3

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма А1188С rs3212227 в гене IL 12В в 2- и контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				Chi ²	p	RR	+ 95%CI	OR	+95% CI
	ХРС		Контрольная							
	n	%	n	%						
А	71	88,75	130	89,04	0,00 4	0,36 0	0,99 7	2,959	0,97 1	2,305
С	9	11,25	16	10,96	0,00 4	0,64 0	1,00 3	1,846	1,03 0	2,454
А/А	31	77,5	57	78,08	0,00 5	0,36 0	0,99 3	3,184	0,96 7	2,432
А/С	9	22,5	16	21,92	0,00 5	0,35 2	1,02 7	3,293	1,03 4	2,592

Также было установлено, что гетерозиготный генотип А/С полиморфного локуса А1188С rs3212227 в гене IL 12В был равномерно распределен в 2-группе и в группе контроля, а его частота выявления находилась практически на одном уровне в обеих исследуемых выборках, с крайне незначительным и статистически-незначимым превалярованием в подгруппе больных с ХРС ($\chi^2 = 0.005$; P=0.3; RR=1.02; OR=1.03; 95% CI: 3.29- 2.59).

Результаты проведенного анализа распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса А1188С rs3212227 в гене IL 12В среди пациентов с ХПРС в сравнении с 2-группой изложены в таблице 4.

Анализ распределения аллелей А и G не выявил статистически-достоверных различий в частоте их выявления в 1б-подгруппе и в контрольной выборке. Так, генотип G не имел существенных и статистически-значимых различий в обеих исследуемых группах, находясь в них практически на одном уровне, лишь крайне незначительно преваляруясь среди условно-здоровых лиц.

Таблица 4

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов генотипов полиморфизма А1188С rs3212227 в гене IL 12В в 1- и 2-группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				Хи2	р	RR	+ 95% CI	OR	+95% CI
	ХПРС		ХРС							
	п	%	п	%						
А	56	90,32	71	88,75	0,09 1	0,40 0	1,01 8	3,639	1,18 3	3,516
С	6	9,68	9	11,25	0,09 1	0,60 0	0,98 3	2,333	0,84 5	2,517
А/А	25	80,65	31	77,5	0,10 4	0,40 0	1,04 1	3,985	1,21 0	3,861
А/С	6	19,35	9	22,5	0,10 4	0,44 6	0,86 0	3,292	0,82 7	2,628

Однако было отмечено, что генотип А, также не имевший значимых и значительных отличий в частоте своего распределения несущественно преобладал среди больных с ХПРС ($\chi^2 = 0.09$; P=0.4; RR=1.01; OR=1.18; 95% CI: 3.63-3.51).

Частота генотипа А/А статистически-незначимо, менее, чем в 1,0 раза, преваляровала среди больных с ХПРС, относительно больных с ХРС ($\chi^2 = 0.1$; P=0.40; RR=1.04; OR=1.21; 95% CI: 3.985-3.86).

Генотип А/С, напротив, незначимо в 1,1 раза чаще был выявлен среди пациентов с ХРС ($\chi^2 = 0.1$; P=0.44; RR=0.86; OR=0.82; 95% CI: 3.292-2.62).

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Таким образом, полученные нами данные подтверждают сложность генетического механизма развития полипозных процессов у пациентов с ХПРС и свидетельствуют о необходимости и важности понимания сложных генных взаимодействий при анализе развития и клинической стадии исследуемой патологии. Анализируя распространенность генотипических вариантов данного полиморфизма, мы выявили прямую ассоциированность моногенотипа С/С полиморфизма A1188C rs3212227 в гене IL12B с развитием полипозных процессов.

Кроме того, эти данные подчеркивают прогностическую значимость С/С-генотипа полиморфизма rs1800896 гена IL-12B в развитии ХПРС. У носителей данного генотипа относительный риск развития ХПРС возрастает более, чем в 3 раза, по сравнению с носителями других генотипических вариантов полиморфизма rs3212227 гена IL12B.

Отсутствие значимых различий в распространённости генотипов генов IL12B среди условно-здоровых доноров и пациентов ХРС, возможно, объясняется тем, что наличие неблагоприятного полиморфизма, само по себе, ещё недостаточно для развития этого заболевания. У генетически предрасположенных лиц ХПРС будет развиваться по схеме взаимодействия в системе «генотип-фенотип» (генно-средовых). При этом, наличие неблагоприятных генотипических вариантов может оказывать влияние на клиническое течение заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ayumi Fukuoka, Tomohiro Yoshimoto. Barrier dysfunction in the nasal allergy, *Allergology International*, Volume 67, Issue 1, 2018, Pages 18-23
2. Blazej Grzeskowiak, Malgorzata Wierzchowska, Rafal Walorek, Malgorzata Seredyka-Burduk, Katarzyna Wawrzyniak, Pawel Krzysztof Burduk. Steroid vs. antibiotic impregnated absorbable nasal packing for wound healing after endoscopic sinus surgery: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Volume 85, Issue 4, 2019, Pages 473-480
3. Chia-Yu Chiu, Gurchetan Randhawa, Khaled Nada, Ewa Tomczak, Addi Feinstein, Karen Hennessey. A nasal hypertrophic lesion as a presentation of herpes simplex virus, *IDCases*, Volume 15, 2019
4. Claus Bachert, Peter W. Hellings, Joaquim Mullol, Robert M. Naclerio, Jingdong Chao, Nikhil Amin, Annette Grabher, Brian N. Swanson, Jennifer D. Hamilton, Sophie Guillonneau, Christine Taniou, Donghui Zhang, Gianluca Pirozzi, Neil M.H. Graham, Heribert Staudinger, Leda P. Mannent, Asif Khan. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with

chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Volume 7, Issue 7, 2019, Pages 2447-2449

5. Donald A. Leopold, David Elkayam, John C. Messina, Colette Kosik-Gonzalez, Per G. Djupesland, Ramy A. Mahmoud. NAVIGATE II: Randomized, double-blind trial of the exhalation delivery system with fluticasone for nasal polyposis, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 143, Issue 1, 2019, Pages 126-134

6. FR Ernst, R Imhoff, M Minshall, AS DeConde, RP Manes. PMD35 - Steroid-Eluting Sinus Implant Versus Revision Surgery for Patients with Recurrent Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSWNP): An Economic Evaluation Model. *Value in Health*, Volume 21, Supplement 1, 2018, Page S165

7. G. Mortuaire, I. Gengler, M. Balden, M. Capron, G. Lefèvre. Impact of allergy on phenotypic and endotypic profiles of nasal polyposis, *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 135, Issue 3, 2018, Pages 159-162

8. K. Siva Balaji, B.N. Ashwini. 12. Shrinkage and non-recurrence of Ethmoidal Nasal Polyp with ayurvedic treatment – Case report. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, Volume 9, Issue 2, Supplement 1, 2018, Page S2

9. Kanako Yoshida, Tetsuji Takabayashi, Yoshimasa Imoto, Masafumi Sakashita, Norihiko Narita, Shigeharu Fujieda. Reduced nasal nitric oxide levels in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis, *Allergy International*, Volume 68, Issue 2, 2019, Pages 225-232

10. Martin Desrosiers. Brave New (Microbial) World: implications for nasal and sinus disorders, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2019

11. Matthew Szymaszek, Gentian Toshkesi. Mount Fuji sign following nasal polypectomy: Conservative management of pneumocephalus, *Interdisciplinary Neurosurgery*, 2019

12. Philippe Lavigne, Stella E. Lee. Immunomodulators in chronic rhinosinusitis, *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*, Volume 4, Issue 3, 2018, Pages 186-192

13. R. Jankowski, C. Rumeau, P. Gallet, D.T. Nguyen. Nasal polyposis (or chronic olfactory rhinitis), *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 135, Issue 3, 2018, Pages 191-196

14. R. Jankowski, D.T. Nguyen, A. Russel, B. Toussaint, P. Gallet, C. Rumeau. Chronic nasal dysfunction, *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 135, Issue 1, 2018, Pages 41-49

15. Shigeharu Fujieda, Yoshimasa Imoto, Yukinori Kato, Takahiro Ninomiya, Takahiro Tokunaga, Toshiki Tsutsumiuchi, Kanano Yoshida, Masanori Kidoguchi, Tetsuji Takabayashi. Eosinophilic chronic rhinosinusitis, *Allergy International*, 2019

16. Takahisa Koyama, Shin Kariya, Yasuharu Sato, Yuka Gion, Takaya Higaki, Takenori Haruna, Tazuko Fujiwara, Akira Minoura, Soshi Takao, Yorihisa Orita, Kengo Kanai, Masami Taniguchi, Kazunori Nishizaki, Mitsuhiro Okano. Significance of IgG4-positive cells in severe eosinophilic chronic rhinosinusitis, *Allergology International*, Volume 68, Issue 2, 2019, Pages 216-224

17. Ароев, Д. Д. (2020). ОБ ОПТИМИЗАЦИИ ПАРАМЕТРОВ ФУНКЦИИ УПРАВЛЕНИЯ ОБЪЕКТАМИ ОПИСЫВАЕМЫМ СИСТЕМОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-РАЗНОСТНЫХ УРАВНЕНИЙ. In *Научные исследования молодых ученых* (pp. 10-12).

18. Ароев, Д. Д. (2016). ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОНЯТИЙ " АРИФМЕТИЧЕСКИЕ ДЕЙСТВИЯ НАД МНОГОЗНАЧНЫМИ ЧИСЛАМИ" В МАТЕМАТИЧЕСКИХ ИГРАХ. *Актуальные научные исследования в современном мире*, (12-4), 16-18.

19. Khasanov, A. (2020). Organizing Eco Tourism Along With Uzbek National Automagistrale Way. *Solid State Technology*, 63(6), 12674-12678.

20. Khasanov, A. CONTEMPORARY DESTINATIONS SERVICE AND CREATING A SYSTEM OF HISTORICAL CARAVAN ROUTES.

21. Taku Ito, Satoshi Ikeda, Tomoaki Asamori, Keiji Honda, Yoshiyuki Kawashima, Ken Kitamura, Keiko Suzuki, Takeshi Tsutsumi. Increased expression of pendrin in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2018

22. Tsuguhisa Nakayama, Tomomitsu Hirota, Daiya Asaka, Masafumi Sakashita, Takahiro Ninomiya, Taiyo Morikawa, Mitsuhiro Okano, Shinichi Haruna, Naohiro Yoshida, Sachio Takeno, Yasuhiro Tanaka, Mamoru Yoshikawa, Junichi Ishitoya, Nobuyuki Hizawa, Sumito Isogai, Chihiro Mitsui, Masami Taniguchi, Hiromi Kojima, Shigeharu Fujieda, Mayumi Tamari. A genetic variant near TSLP is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease in Japanese populations, *Allergology International*, 2019

23. Ugo Consolo, Pierantonio Bellini, Giuseppe Lizio. Trans-nasal endoscopic marsupialization of a voluminous radicular cyst involving maxillary sinus and nasal cavity: A case report and a literature review on this surgical approach, *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*, Volume 4, Issue 3, 2018, Pages 91-96

24. Wejdan Alrasheed, Ali Almomen, Abdulrahman Alkhatib. A rare case of nasal septal schwannoma: Case report and literature review, *International Journal of Surgery Case Reports*, Volume 55, 2019, Pages 149-151

25. Yong Won Lee, Yong Min Kim. Antrochoanal polyp concomitant with turbinoethmoidal osteoma: A case report, *International Journal of Surgery Case Reports*, Volume 43, 2018, Pages 1-3