

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/05.06.2020.Тиб.102.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

АХРОРОВА МАЛИКА ШАВКАТОВНА

**COVID-19 (SARS-CoV-2)ДА ОҒИЗ БЎШЛИГИДАГИ ШИЛЛИҚ БИЛАН
БОҒЛАНГАН ЛИМФОИД ТЎҚИМА КЎРСАТКИЧЛАРИ**

14.00.21 – Стоматология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Самарқанд– 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Ахророва Малика Шавкатовна

COVID-19 (SARS-COV-2)да оғиз бўшлиғидаги

шиллик билан боғланган лимфоид тўқима

кўрсаткичлари..... 3

Ахророва Малика Шавкатовна

Показатели мукозаассоциированной

лимфоидной ткани полости рта

при COVID-19..... 21

Ахророва Малика Шавкатовна

Indicators of mucose-associated oral

lymphoid tissue in

COVID-19 (SARS-CoV-2)..... 39

E’lon qilingan ishlar ro’uxati

Список опубликованных работ

List of published works..... 42

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

АХРОРОВА МАЛИКА ШАВКАТОВНА

**COVID-19 (SARS-CoV-2)ДА ОҒИЗ БЎШЛИГИДАГИ ШИЛЛИҚ БИЛАН
БОҒЛАНГАН ЛИМФОИД ТЎҚИМА КЎРСАТКИЧЛАРИ**

14.00.21 – Стоматология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Самарқанд– 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.4.PhD/Tib1549 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек,рус,инглиз(резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.sammi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Ризаев Жасур Алимджанович**
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Шаковец Наталья Вячеславовна**
Тиббиёт фанлари доктори профессор (Беларусь)

Юлдашев Абдуазим Абдувалиевич
Тиббиёт фанлари доктори профессор

Етакчи ташкилот: **С.Ж. Асфандиёров номидаги Қозоғистон миллий тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 рақамли илмий кенгашининг 2022 йил “___” _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил:, Самарқанд ш., Амир Темур кўчаси, 18 уй. Тел./факс: (+99866) 233-07-66; факс (366)6623775; e-mail: ilmiyprorektor@sammi.uz.)

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд ш., Амир Темур кўчаси, 18 уй. Тел./факс: (+99866) 233-07-66; факс 6623775 (366)

Диссертация автореферати 2022 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2022 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.У. Лутфуллаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси
ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Г.У. Самиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Қ.Э. Шомуродов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
ҳузуридаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва талабгирлиги. Дунёда бугунги кунда Коронавирус касаллиги 2019 (COVID-19) ва периферик аъзоларнинг у билан боғлиқ ва организмнинг тез-тез намоён бўлиб турадиган тизимли иммун ва цитокин реакциясидан келиб чиқадиган асоратлари, Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) томонидан ҳозиргача мисли кўрилмаган, жиддий, глобал пандемия, шунингдек, соғлиқни сақлаш тизимининг ҳал қилинмаган тиббий-ижтимоий ва иқтисодий муаммоси сифатида эътироф этилади. ЖССТ маълумотларига кўра, «2022 йилнинг 6 февраль ҳолатига, Ер юзида 392 миллиондан ортиқ инсонда COVID-19 аниқланган, ўлим ҳолатлари сони эса 5,7 млндан ошган»¹. Ушбу касалликни COVID-19нинг инсон хужайраларига кириб боришини изоҳлайдиган мураккаб патофизиологик механизмларни тўла-тўқис англаб, ҳам тизимли, ҳам маҳаллий иммуно-яллиғланиш реакцияларини ўрганиб комплекс даволаш замонавий вирусологиянинг олдида турган энг машаққатли ва оламшумул йўналишларидан биридир ва ҳозиргача бу муаммонинг ечими топилмаган.

Жаҳонда айти пайтда COVID-19 касаллигини ташхислаш ва даволаш бўйича тасдиқланган қатор глобал ва миллий стратегиялар, сертификатланган вакциналар мавжуд, лекин «оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати ўзгаришлари шаклидаги клиник ҳолатлар инобатга олинса, COVID-19 нинг оғиз бўшлиғини бевосита зарарлаш ва сўлак безлари ёки оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватида кўпайиш қобилятини ўрганиш масаласи ҳал қилинмаган» дейиш мумкин. Маълумки, «турли анатомик участкаларда ангиотензин-ўзгартирадиган 2-типли фермент (ACE-2) рецепторлари кенг кўламда ифодаланган бўлиб, у коронавирус 2 оғир ўткир респиратор синдромининг (SARS-CoV-2) одам хужайраларига кириб боришида муҳим роль ўйнайди ва тўқималар шикастланишига олиб келади». Бироқ, «ACE-2 рецепторлари оғиз шиллиқ қавати эпителиал хужайраларининг кератинланган юзасида, айниқса, тилнинг дорсал қисми эпителиал хужайраларида юқори даражали экспрессияга эгаллиги инобатга олинса», оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватидаги ўзгаришларни ўрганишга бағишланган илмий ишлар камлигига амин бўламиз.

Мамлакатимиз аҳолига кўрсатиладиган тиббий хизматни такомиллаштириш борасида, жумладан COVID-19 нинг клиник шакллари ва кечишини оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг дастлабки ҳолатини организмнинг иммун ва яллиғланиш реакциялари белгилари билан уйғунликда ўрганиш ва аниқлаш орқали комплекс ташхислаш масаласи жаҳон амалиётининг энг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. SARS-CoV-2 да оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати бошланғич саломатлиги ҳолатининг касаллик шакли, клиник натижаси ва тикланиш даврига бевосита/билвосита пропорционал таъсирини ўрганиш, шунингдек, оғиз бўшлиғидаги бактерия турларининг бошланғич нисбий сони ва яллиғланишга қарши цитокин жавоб ўртасидаги алоқадорлик, ушбу касалликнинг клиник кечиши билан маҳаллий

¹ World Health Organization – Weekly operational update on COVID-19 - 30 November 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19-30-november-2021>.

иммун жавоб орасидаги боғлиқни аниқлаш юзасидан ўтказилаётган кўп сонли илмий тадқиқотлар давом этмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаш-тириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 19 мартдаги ПФ-5969-сон «Коронавирус пандемияси ва глобал инқироз ҳолатларининг иқтисодий тармоқларига салбий таъсирини юмшатиш бўйича биринчи навбатдаги чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ 3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва Вазирлар Маҳкамасининг 2020 йил 4 августдаги 461-сон «Коронавирус инфекциясини юқтирган беморларга тиббий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда дунё бўйлаб ривожланиши замирида SARS-CoV-2 ётган асоратлар сони муттасил ошиб бормоқда. Бу патология аломатларсиз кечиши ёки енгил шакли билан тавсифланади, ўртача 10% беморда пневмония ривожланади ва уларнинг кўпи механик вентиляцияга эҳтиёж сезади (Ragad D., 2020; Pitones-Rubio V., 2020; Castagnoli R., 2020). Маълумки, сўлак безлари ACE-2 рецепторларининг потенциал резервуарлари сифатида (бу сўлакда РНК SARS-CoV-2 аниқлангани билан изоҳланади) касалликнинг асимтоматик кечишига олиб келади ва ўз навбатида босқичма-босқич ўпканинг шикастланишига сабаб бўлади (Xu J., 2020). Транскриптомларнинг сўнгги таҳлили оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватида юқори даражадаги ACE-2 ва трансмембран протеаза мавжуд бўлиб, бу оғиз бўшлиғини SARS-CoV-2 кирадиган асосий дарвоза сифатида ҳисоблашга асос беради (Iebba V., 2021).

Бугунги кунда COVID-19 билан боғлиқ асоратлар даражаси нисбатан баланд экани сабабли касалликнинг клиник шакллари, жумладан, юқори хавф тоифасига мансуб беморларни ўз вақтида ташхислаш, хасталикнинг клиник кечишини прогноз қилиш ва клиник ҳолат оғирлигига мувофиқ келадиган дори терапиясини танлаш мураккаб ва бахсли масалалигича қолмоқда (Hajizadeh F., 2021; Lloyd-Jones G., 2021; Huang N., 2021). Оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг SARS-CoV-2 га қарши маҳаллий иммун жавоби тараққиёти ва роли билан боғлиқ COVID-19 ривожланиши масаласи ҳам ҳозиргача мунозаралар мавзусидир. Маълумки, SARS-CoV-2 ҳам бурун

эпителийси, ҳам бодомсимон безлар ва аденоидлар орқали кириб юқори нафас йўллари зарарлайди, бу эса бурун-ҳалқум шиллиқ пардалари ва лимфоид тўқималарнинг иммун-яллиғланиш жавобини юзага келтиради (Brandtzaeg P., 2015).

Мамлакатимизда пародонт касаллиги билан оғриган SARS-CoV-2 беморининг аҳволи ACE-2 регуляциясининг пасайиши, ACE ва ангиотензин II ўсиши сабабли ёмонлашиши мумкин, бу эса бир неча яллиғланиш омилларининг жалб қилинишига олиб келади. Шу билан бирга, адабиётларда оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг SARS-CoV-2 пайтидаги маҳаллий яллиғланиш жавоби ривожланишидаги роли кам эсланади (Czerkinsky S., 2011). Шиллиқ қават юзасидаги секретор иммуноглобулин А (sIgA) организмга шиллиқ қават орқали кирадиган вирусларга қарши курашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга экани узоқ вақтдан бери маълум ва бу ҳолат аломатли ва ёки кам аломатли COVID-19 билан оғриган беморлар оғиз бўшлиғида анти-SARS-CoV-2 sIgA нисбатан кўп аниқланиши билан исботланган ($p=0,02$) (Caselli E., 2020). Маълум қилинишича, микробиомнинг Prevotella, Lactobacillus, Carnocytophaga, Porphyromonas, Abiotrophia, Aggregatibacter ва Atopobium каби таркиби IgA билан ўзаро алоқага киришади ва унинг турли анатомик тузилмалардаги жавобига таъсир кўрсатади (Salk H., 2016; Grosserichter-Wagener S., 2019; Pabst O., 2020).

Охирги йилларда адабиётлар таҳлили шуни кўрсатмоқдаки, COVID-19нинг касаллик фаол босқичидаги клиник шакллари оғиз бўшлиғи микрофлораси ва оғиз бўшлиғи шикастланишини замонавий клиник сўровлар ёрдамида ўрганиш, шу билан бир пайтда, оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг маҳаллий иммун-яллиғланиш реакцияси белгиларини таҳлил қилиш асосида тўғри аниқлаш ва клиник кечишини прогнозлаш масалалари ҳозиргача мунозараларга сабаб бўлмоқда, бу эса даволаш тактикасини такомиллаштиришни талаб қилади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқот Самарқанд давлат тиббиёт университети илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №012000260 “Юқумли ва юқумли бўлмаган ижтимоий аҳамиятга эга инсон касалликларининг олдини олиш, диагностикаси ва даволаш бўйича илғор технологияларни ишлаб чиқиш” (2018-2020) мавзусидаги амалий лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 билан оғриб ўтган беморлар оғиз бўшлиғининг мукозал иммунитетини ўрганиш орқали стоматологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш, ҳамда даволаш ва профилактикага қаратилган чора-тадбирлари комплексини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19да оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати шикастланишининг клиник кўринишларини аниқлаш;

COVID-19 билан касалланган беморлар оғиз бўшлиғининг мукозал иммунитетини хусусиятларини (иммун ҳимоясининг маҳаллий маҳсус ва номаҳсус кўрсаткичлари) аниқлаш;

COVID-19 билан оғриган беморлар сўлагидаги яллиғланишга қарши асосий иммуноцитокин курсаткичларини баҳолаш;

COVID-19 билан касалланган беморларга кўрсатиладиган стоматологик ёрдам курсатишни такомиллаштиришга қаратилган тавсия ва таклифлар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2021 йилнинг июнь ойидан 2021 йил октябригача Самарқанд вилоят юқумли касалликлар шифохонаси тақсимот марказида даволаниб чиққан 105 нафар беморлар олинди.

Тадқиқотнинг предметини веноз қон, капилляр қон, иммунологик тадқиқотлар учун қон зардоби ва гистологик ва морфологик таҳлил учун сулак суюклиги ташкил қилади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-инструментал, цитологик, гистологик, аналитик, ижтимоий (сўровнома), микробиологик, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

COVID-19 билан касалланган беморлар оғиз бўшлиғининг мукоз билан ассоциацияланган лимфоид тўқимасининг узига хос клиник-иммунологик жиҳатлари асосланган;

COVID-19дан кейин клиник тикланиш даври билан оғиз бўшлиғи шиллик қавати саломатлигининг бошланғич ҳолати ва касалликнинг клиник кечиши орасида корреляцион боғликлиги аниқланган;

COVID-19 билан касалланган беморлар сўлагидаги секретор иммуноглобулин А титри билан COVID-19 касаллигининг клиник кечиши орасидаги корреляцион боғлиқлик аниқланган;

COVID-19 билан касалланган беморларда умумий ва маҳаллий IL-6, IL-17, TNF- α цитокин курсаткичлари концентрацияси ошиши сабабли, оғиз бўшлиғи микрофлорасининг бузилиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

шкалани баҳолашга асосланган клиник сўровнома ўзини оғиз бўшлиғи шиллик қавати саломатлигининг бошланғич ҳолатини баҳолашда ишончли ва аниқ скрининг усули сифатида намоён қилиши исботланган;

COVID-19 оғирлиги ва кечишини ташхислашда яллиғланишга қарши белгилар концентрацияси ва маҳаллий иммун жавобни аниқлаш самарадорлиги баҳоланган;

шкалани баҳолашга асосланган сўровнома усулидан оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг маҳаллий иммун жавоби белгиси – секретор иммуноглобулин А ва яллиғланишга қарши цитокинлар IL-6, IL-17, TNF- α кўрсаткичини аниқлаш билан уйғунликда фойдаланиш касалликнинг клиник шаклини ташхислаш ва кейинги клиник кечишини прогноз қилишнинг махсус усули экани исботланган;

шиллик қаватининг бошланғич ҳолатини комплекс ва махсус баҳолаш COVID-19дан тикланиш даврини аниқлашда енгиллик бериши маълум бўлган;

оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг дастлабки ҳолатини ташхислаш ва COVID-19 билан оғриган беморлардаги клиник шакллар, касалликнинг кечиши ва тузалиш даврини аниқлаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида қўлланилган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, тасдиқланган замонавий, бир-бирининг ўрнини тўлдирувчи клиник-лаборатор, инструментал, гистологик усуллар ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, ўтказилган таҳлиллар натижаларининг аниқлиги ва статистик ишлов берилганлиги, шунингдек, олинган маълумотларни халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар натижалари билан таққосланганлиги, хулосалар ҳамда олинган натижаларнинг асосланганлиги ва уларнинг ишончлилиги ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти амалий тиббиёт учун муҳим бўлиб, олинган маълумотлар ва чиқарилган хулосаларнинг изчил назарий қийматга эгаллиги билан баҳоланади ва улар COVID-19нинг турли клиник шакллари ва кечишларига хос сабаб ва оқибат алоқаларини ўрганиш, С-реактив оксил қиймати, COVID-19дан тузалиш даври билан оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг бошланғич саломатлиги ҳолати ўртасидаги боғлиқликни тадқиқ қилиш, шунингдек, сўлакдаги секретор иммуноглобулин А титри билан COVID-19 клиник кечиши ўртасидаги корреляцион алоқаларни аниқлаш, цитокин белгилар - интерлейкин-6, интерлейкин-17, α -ўсма некрози омили ва оғиз бўшлиғи микрофлорасининг бузилиши ўртасидаги корреляцион боғлиқликни аниқлаш ишига катта ҳисса қўшади.

Тадқиқотнинг натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, қўлланилган шкалалар баҳолашга асосланган клиник сўровнома оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг маҳаллий иммун жавоби - секретор иммуноглобулин А ва яллиғланишга қарши белгилар (интерлейкин-6, интерлейкин-17, α -ўсма некрози омили) даражасини аниқлаш билан биргаликда оғиз бўшлиғи шиллик қавати саломатлигининг бошланғич ҳолати ва оғирлик даражасини комплекс баҳолаш, шунингдек, COVID-19 касаллигининг клиник кечиши ва ундан тузалиш даврини босқичма-босқич прогнозлашга қаратилган ишончли тахшишлаш алгоритмининг ишлаб чиқишга имкон яратди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. COVID-19да оғиз бўшлиғининг мукоз билан ассоциацияланган лимфоид тўқимасига хос клиник-иммунологик жиҳатларни аниқлаш юзасидан олиб борилган тадқиқот натижалари асосида:

"COVID-19 да оғиз бўшлиғи асоратларини ташхислаш ва даволаш алгоритми" методик тавсиялари ишлаб чиқилди (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 13 декабрь 2021 йилдаги №8 н-з/548-сонли маълумотномаси). Таклиф қилинган тавсияларни қўллаш периферик аъзоларнинг COVID-19дан кейинги асоратларини ташхислаш, турли клиник шаклга эга беморларни ўз вақтида аниқлаш ва касалликнинг клиник шаклидан келиб чиқиб беморларни консерватив даволашни такомиллаштиришга имкон берди;

"COVID-19нинг ўткир ва инфекциядан кейинги босқичларида оғиз шиллик қавати шикастланишининг клиник кўринишларини ўрганиш учун электрон дастур" яратилди (№DGU 12072; 29 июнь 2021 йил). Ушбу дастур оғиз шиллик қаватининг турли хил шикастланишларини касалликнинг дастлабки даврида аниқлашга имкон беради;

ушбу патология аниқланган беморларни даволаш юзасидан олинган илмий натижалар Самарқанд вилоят стоматология поликлиникаси ва Тошкент шаҳридаги 1-сонли стоматология клиникаси ДУК амалий фаолиятига тадбиқ қилинди (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 13 декабрь 2021 йилдаги №8 н-з/548-сонли маълумотномаси).

Таклиф этилган тавсияларни ишлаб чиқилган ташхислаш алгоритмини ҳисобга олган ҳолда қўллаш COVID-19 билан оғриган беморларда оғиз шиллиқ қаватининг турли клиник шикастланишлари, клиник шакллари ва кечишини касалликнинг дастлабки кунларидаёқ фарқлаш имконини берди, бу эса консерватив даволашни касалликнинг клиник шаклларида келиб чиқиб оқилона ташкил қилишга ҳисса қўшди, шунингдек, COVID-19 асоратлари даражасини 70,4%дан 2,5%гача камайтириш ва ўлим даражасини пасайтиришга хизмат қилди.

Тадқиқот натижалари апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 7 та, жумладан, 4 халқаро ва 3 республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларини нашр қилиш. Диссертасия мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш нашр этилган, шу жумладан 6 та мақола, улардан 3 та республика ва 3 та халқаро журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестатсия комиссиясининг диссертасиялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда эълон қилинган.

Диссертациянинг таркиби ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Илмий иш замонавий стоматологиянинг долзарб муаммоларини ҳал қилиш, жумладан, клиник сўровномадан оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг маҳаллий иммун ва яллиғланиш жавобларини ўрганиш усуллари билан уйғунликда фойдаланиб, COVID-19 билан оғриган беморларда дастлабки кунлардан касалликнинг оғирлик даражасини комплекс аниқлаш, унинг клиник кечишини прогнозлашга бағишланган.

Кириш бобида диссертация ишининг долзарблиги ва талабгирлиги асосланган, мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотнинг мамлакатимиз илм-фан ва технологиялари тараққиётининг устувор йўналишларига мувофиқ келиши кўрсатилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги исботланган, илмий янгилик сифатидаги хусусиятлари ва амалий натижалари, апробация ва илмий изланиш натижаларининг чоп этилиши, диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг "**COVID-19да оғиз бўшлиғи касалликларини ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш муаммоларининг ҳозирги ҳолати**" деб номланган биринчи боби адабиётлар таҳлиliga бағишланган. Унда Covid-19 этиологияси, патогенези, тарқалиш даражаси,

клиник кўринишлари, ташхислаш ва даволаш усуллари мавзусида яратилган илмий ишлар хронологик тартибда ёритилган ва таҳлил қилинган. Кўплаб илмий манбаларни таҳлил қилган муаллиф уларнинг афзалликлари ва камиликларини аниқлаб, стоматологиянинг ушбу долзарб масаласи юзасидан тадқиқотларни давом эттириш зарурлигини асослаб берган.

Диссертациянинг **"Тадқиқот объектлари ва материаллари, фойдаланилган усуллар тавсифи"** деб номланган иккинчи бобида COVID-19 билан оғриган шахсларга беморлар оғиз бўшлиғининг мукозал иммунитетини ўрганиш натижаларидан келиб чиқиб кўрсатиладиган стоматология ёрдамни такомиллаштириш, комплекс даволаш-профилактика чора-тадбирларини асослашга хизмат қиладиган клиник материал, тадқиқот усуллари тавсифланган.

Саралаш ҳажми 2021 йилнинг июнь ойидан 2022 йилнинг январигача Самарқанд вилояти юқумли касалликлар шифохонаси тақсимот марказининг инфекция бўлимида даволанган 254 нафар бемордан шакллантирилди, уларнинг 105 нафари киритиш мезонларидан келиб чиқиб тадқиқотларга жалб қилинди. Барча беморларда COVID-19 учун олинган полимераза занжир реакцияси тести ижобий натижа берган. Россиянинг "АмплиСенс® Cov-Bat-FL" тест тизимидан фойдаланиб ўтказилган лаборатория текширувлари буни тасдиқлади.

Илмий иш дизайни анкета сўровномаси асосидаги кесишма тадқиқот замирига қурилди (1-расмга қаранг)



Ушбу сўровнома қуйидаги демографик маълумотларни ўз ичига олади: жинс, ёш, вазн, бўй, таълим даражаси ва саломатликнинг умумий ҳолати.

Сўровнома икки қисмга бўлинган:

1) Биринчи қисм оғиз бўшлиғи гигиенаси ҳолатини баҳолаш мақсадида ўтказилган тадқиқот натижаларидан ташкил топган 1-жадвалга қаранг).

2) Иккинчи қисм телефон қўнғироғи ёрдамида олинган COVID-19 оғирлиги даражаси маълумотларидан иборат.

Тадқиқотнинг истисно мезонлари қуйидагилардир:

- анамнезидаги сурункали кашандалик;
- тана массаси индекси $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ яққол семизлик;
- ҳомиладорлик;

• ёндош касалликлар (қандли диабет, юрак-қон томир касалликлари, артериал гипертензия, сурункали буйрак етишмовчилиги, сурункали обструктив ўпка бронхити, иммуносупрессив терапия билан назорат қилинадиган касаллик).

Ҳамма беморларнинг оғиз бўшлиғи кундалик визуал текширувдан ўтказилди, касалликнинг клиник кечиши ва хусусиятлари, ҳарорат даражаси, интоксикация аломатлари қайд қилиб борилди. Оғиз бўшлиғи бошланғич ҳолатининг COVID-19 оғирлик даражасига бирламчи якуний нуқта сифатида таъсир кўрсатишини баҳолаш мақсадида оғиз бўшлиғи ҳолати балли тизим асосида талқин қилинди. Сўровнома 18 саволдан иборат эди. Умумий балл 0 дан 37 гача ораликда шакллантирилди ва юқори балл оғиз бўшлиғи саломатлигининг яхши ҳолатда эканини билдирди.

1-жадвал

Касалхонага ётқизилган COVID-19 беморларининг оғиз бўшлиғи шиллик қаватидаги ўзгаришлар (n=105)

Ўзгариш турлари	n (%)
<i>Оғиз бўшлиғи шиллик қавати ўзгаришлари</i>	91 (86,6)
<i>Тил шиллик қавати пиллакчаси</i>	90 (85,7)
<i>Парагевзия</i>	64 (60,9)
<i>Милкнинг юқори ва пастки жагга маҳкамланадиган соҳасидаги пигментация</i>	45 (42,8)
<i>Ангуляр хейлит</i>	26 (24,7)
<i>U-шаклидаги папиллит</i>	15 (14,3)
<i>Ёноқ шиллик қаватининг геморрагик кўринишлари</i>	13 (12,4)
<i>Лентиго</i>	13 (12,4)
<i>Афтоз стоматит</i>	11 (10,5)
<i>Глоссалгия</i>	7 (8,5)
<i>Тил шиши</i>	8 (7,6)
<i>Оғиз бўшлиғи кандидози</i>	7 (6,6)
<i>Мукозит</i>	6 (5,7)
<i>Қаттиқ танглай пигментацияси</i>	5 (4,7)
<i>Ўчоқли депапляцияга эга глоссит</i>	5 (4,7)

Микробиологик тадқиқотларни амалга ошириш учун биологик материал –оч қоринга ёки овқатлангандан кейин 2-3 соат ўтиб ва бактерияга қарши дори воситалари қабул қилишдан аввал оғиз бўшлиғи шиллик қаватидан суртма (мазок) олинди. Текширувдан олдин беморларга нонушта қилиш, тишларни тозалаш, оғиз бўшлиғини чайиш таъқиқланди. Микробиологик тадқиқотлар

Соран (Италия) компаниясининг WASP қурилмасидан фойдаланиб, зич озуқавий мухитга экиш усулида ўтказилди. Микроорганизмлар идентификацияси Германиянинг Brucker компаниясида ишлаб чиқарилган Microflex Brucker MALDI Biotyper қурилмасидан фойдаланиб, масса-спектрометрия усулида амалга оширилди.

Оғиз бўшлиғи мукоид тўқимасининг SARS-CoV-2 нисбатан маҳаллий жавоби мавжудлиги масаласи беморлар оғиз бўшлиғидан олинган суюқликдаги sIgA (Saliva ELISA kit, Euroimmun, Любек, Германия) миқдорини аниқлаш ёрдамида ўрганилди. sIgA ушбу вируснинг S1 оқсилга қарши ишлаб чиқарилади. Аввалроқ тестнинг қон зардоби/плазма (>95%) ва кўз суюқлигидаги IgA ни аниқлашга нисбатан юқори даражадаги сезувчанлик ва ўзига хосликка эга экани маълум қилинганди [211; с. 374]. Оғиз бўшлиғидан олинган намуналар физиологик эритмада 1:5 нисбатда аралаштирилди ва бу жараён IgA ни етарли даражада аниқлашга имкон берди. Ҳар бир намуна уч мартадан қайта баҳоланди. Ишлаб чиқарувчи йўриқномасига мувофиқ, ижобий намуна уларда аниқланган ҳажмий ютилиш қиймати (OD450 нм) билан ишлаб чиқарувчи томонидан тақдим қилинган ва намуналарда аниқланган калибратор тимсоли ўртасидаги муносабатда (R) ифодаланди. Агар R қийматлари <0,8, R қийматлари 0,8 дан 1,1 гача заиф ижобий ва $R \geq 1,1$ кўрсаткичларида сезиларли ижобий бўлса, намуна салбий (манфий) ҳисобланди.

ELISA иммунофлуоресцент таҳлилларидан фойдаланиб, оғиз бўшлиғи намуналаридан қуйидаги цитокинларни аниқлаш ва миқдорини белгилаш мақсадида тадқиқотдан ўтказилди: IL-6, IL-17, TNF- α (Thermo Fisher Scientific, Life-Technologies, Милан, Италия).

Олинган натижаларни статистика нуқтаи назаридан қайта ишлаш шахсий компьютерда Стьюдент мезонлари (t-тест) ва корреляция таҳлили талаблари асосида Microsoft Excel 2007 дастуридан фойдаланиб амалга оширилди.

Диссертациянинг **"COVID-19да оғиз бўшлиғи ва оғиз бўшлиғи саломатлигининг бошланғич ҳолатидаги ўзгаришлар хусусиятларини баҳолаш. Клиник ва гематологик таҳлиллар натижалари"** деб номланган учинчи бобида клиник ва лаборатория тадқиқотлари натижаси келтирилган.

Барча ҳолатларда экишнинг микологик таҳлили ўтказилди ва у 6,6% беморда ижобий натижа кўрсатди ($n = 7$). Шиллиқ қаватнинг бошқа кўринишларига келсак, 10,5% беморда афтоз стоматит ($n = 11$) ва 5,7% шахсда мукозит қайд этилди ($n = 6$). 8,5% бемор ($n = 7$) тил ёки бутун оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватида "оловланиш" ҳисси билан кечадиган глоссалгиядан шикоят қилди.

Бундан ташқари, тил шиллиқ қаватининг энг кўп учраган ўзгаришларидан бири яққол ангуляр хейлит бўлиб, у 26 (24,7%) беморда оғиз соҳаси шиллиқ қаватининг ёрилиши, қобиқланиши ва қизариши билан тавсифланди.

Беморларнинг 60,9 фоизида ($n = 64$) таъм сезувчанлигининг бузилиши, тегишли кўзғатувчи бўлмаса ҳам таъм билиш ҳиссининг пайдо бўлиши – парагевзия аниқланди, бу аломатлар кузатувнинг 5-кунидан кейин 81% беморда ($n = 85$) кўпинча ҳид билишнинг бузилиши – паросмиядан шикоят

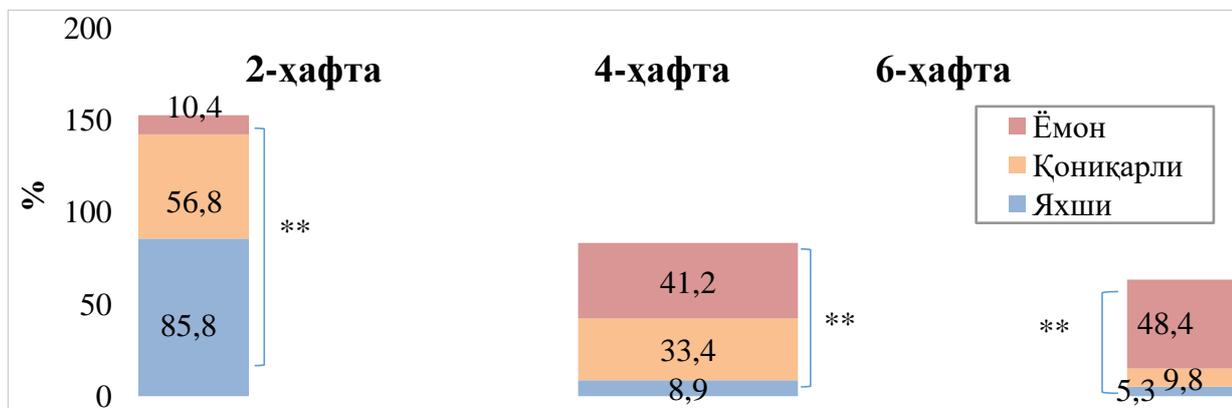
қилиш билан кечди. Бундан ташқари, 10,5% (n = 11) беморда ҳид сезиш қобилияти йўқолгани - аносмия кузатилди.

COVID-19 кечиши оғирлиги бўйича тақсимланган кичик гуруҳлар таҳлили шуни кўрсатдики, оғиз бўшлиғи гигиенасининг бошланғич ҳолати яхши, қониқарли ва ёмон деб баҳоланган беморларда кузатувларнинг биринчи ҳафтасида касаллик тегишли равишда 79,4%, 17,4%, 3,2% ҳолатларда енгил кечди. Оғиз бўшлиғи гигиенасининг бошланғич ҳолати яхши, қониқарли ва ёмон деб баҳоланган беморларда касаллик тегишли равишда 9,1%, 25,7%, 65,2% ҳолатларда оғир кечди.

Кузатувларнинг иккинчи ҳафтасида оғиз бўшлиғи гигиенасининг бошланғич ҳолати ёмон деб баҳоланган беморлар гуруҳидаги вазият оғиз бўшлиғи гигиенасининг бошланғич аҳволи яхши беморларга (5,9%) (p<0,001) нисбатан олганда, 73,8% ҳолатда ёмонлашган. Шунингдек, оғиз бўшлиғи гигиенасининг бошланғич даражаси қониқарли беморлар иккинчи ҳафтага бориб, касалликнинг клиник кечиши 20,3 % ҳолатда ёмонлашганига гувоҳ бўлишди, бу эса оғиз бўшлиғи гигиенасининг бошланғич ҳолати ёмон деб баҳоланган беморларникига нисбатан сезиларли миқдорда паст (p <0,001). Тегишли равишда, касалхонада ўтказилган иккинчи ҳафтада оғиз бўшлиғи гигиенасининг бошланғич аҳволи яхши, қониқарли ва ёмон беморларнинг тегишли равишда 80,9%, 14,4% ва 4,7% ида да касалликнинг енгил кечиши қайд қилинган (1-расмга қаранг).

Иккиламчи якуний нуқта таҳлили

Клиник кузатишларнинг тўртинчи ва олтинчи ҳафтасида COVID-19 нинг оғиз бўшлиғи бошланғич ҳолати ёмон беморларининг клиник тикланиши (мос равишда 41,2% ва 48,4%) оғиз бўшлиғи бошланғич ҳолати яхши беморларга нисбатан (мос равишда 8,9% ва 5,3%) нисбатан кўпроқ қайд қилинди. Тезроқ тузилиш даври эса (кузатувларнинг иккинчи ҳафтасида) оғиз бўшлиғи бошланғич ҳолати ёмон беморларга нисбатан (10,4%) (p <0,001) COVID-19 нинг оғиз бўшлиғи бошланғич ҳолати яхши беморларида сезиларли даражада кўп (85,8%) учради (2-расмга қаранг).



2-расм. Иккиламчи якуний нуқтани ўрганиши. Оғиз бўшлиғи саломатлиги бошланғич ҳолатининг клиник тузалиш даври билан ўзаро боғлиқлиги. **p <0,001

Икки ҳафтагача бўлган клиник кузатувлар давомида оғиз бўшлиғи бошланғич ҳолати қониқарли беморларнинг клиник тузалиши, ушбу тоифага

кирганларнинг тўрт ҳафталик (33,4%) ва олти ҳафталик (9,8%) кузатувлар даврига нисбатан олганда, 56,8% ҳолатда қайд қилинди (2-расмга қаранг).

Таъкидлаш ўринлики, оғиз бўшлиғи саломатлигининг бошланғич ҳолати ва COVID-19 билан оғриган беморларнинг клиник тузалиши даври ўртасидаги манфий корреляция алоқаси аниқланди ($p < 0,001$, $r = -0,614$) (2-жадвал).

2-жадвал

Оғиз бўшлиғи саломатлигининг бошланғич ҳолати ва клиник тузалиши даври ўртасидаги корреляцион алоқа (n=105)

Кўрсаткич		Клиник тикланиш даври	
Оғиз бўшлиғи саломатлигининг бошланғич ҳолати	<i>r</i>	-0,614	
	<i>P</i>	0,001	
	<i>n</i>	105	

Клиник кузатувларнинг олтинчи ҳафтасида клиник тикланиш даври частотасининг кечиши COVID-19нинг оғир даражаси гуруҳидаги беморларда касалликнинг клиник кечиши энгил беморлар гуруҳидагига нисбатан (9,5%) анча юқори бўлган (50,0%) (3-жадвалга қаранг).

Кузатувларнинг иккинчи ҳафтасида COVID-19 касаллигининг клиник кечиши энгил беморлар гуруҳида, оғир даражали гуруҳга нисбатан олганда (8,3%) ($p < 0,001$), клиник тикланишлар 7 марта кўп кузатилган, кузатувларнинг тўртинчи ҳафтасида COVID-19 касаллигининг клиник кечиши энгил беморлар гуруҳида клиник тикланиш 19,0% ҳолатда қайд қилинган бўлса, касаллик оғир кечаётган гуруҳда бу кўрсаткич 41,6% ($p < 0,001$) ни ташкил қилди (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал

COVID-19 оғирлик даражасининг клиник тикланиши даврига таъсири (n=105)

Ўрганишнинг иккиламчи якуний нуқтаси			COVID-19 оғирлик даражаси		<i>P</i>
			Оғир даража	Энгил даража	
Клиник тикланиш даври	6 ҳафта	<i>n</i>	42	2	<0,001
		%	50,0%	9,5%	
	4 ҳафта	<i>n</i>	35	4	
		%	41,6%	19,0%	
	2 ҳафта	<i>n</i>	7	15	
		%	8,3%	71,2%	
Умумий кўрсаткич		<i>n</i> (%)	84 (80%)	21 (20%)	

3-жадвалдан кўришиб турибдики, 57 (54,3%) беморда эозинофиллар даражаси пасайган. Лейкоцитлар қийматининг ошиши 10 (9,5%) беморда кузатилган, шу билан бирга, касалхонага ётқизишда лейкоцитлар миқдорининг ошиши қайд қилинмаган, 15 (14,3%) беморда лейкоцитлар сонининг камайиши аниқланган. Шунингдек, 16 (15,2%) беморда лимфоцитлар концентрацияси пасайгани қайд қилинган. Таъкидлаш керакки, адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра [215; 217-221 б], айрим беморларда лейкоцитлар, лимфоцитлар ва эозинофиллар концентрациясининг пасайиши COVID-19нинг қон/иликли суяк кўмиғи илдиз хужайраларига CD13 ва CD66 билан ўзаро алоқага киришиш ва иммун

комплекслар ва антитаналарни қўзғатиш орқали бевосита таъсир кўрсатиши боғлиқ бўлиб, бу илдиз хужайралари шикастланишига олиб келади.

68 нафар беморда фибриоген кўрсаткичларининг ошгани аниқланди (ошган фибриогеннинг ўртача қиймати $5,96 \pm 1,6$ г/л). Адабиётларда келтирилган маълумотларни, назорат гуруҳига нисбатан олганда, COVID-19 ташхиси билан статистик кўтарилган фибриноген кўрсаткичларига қиёсан солиштириш мумкин [216; 1116-1120 -бетлар]. Таҳлил натижаларига кўра, D-димернинг ўртача қиймати $337,4 \pm 94,7$ нг/млни ташкил қилди ва бу кўрсаткич 70 шахсда (66,7%) кўтарилганлиги аниқланди, бу ҳам Wang Y.D. et al тадқиқотларидан олинган хулосаларга ҳамоҳангдир [217; 245-247, 218; с. 1708-1720, 219; 455-462, 220; 1519-1528, 221, 222; 0256744, 223-б].

COVID-19 билан оғриган беморларда СРО қийматининг ошгани ҳам алоҳида эътиборни талаб қилади. Шу билан бирга, СРО ўртача кўрсаткичи $38,1 \pm 24,7$ мг/дл эди. Саралашга ёндош касалликлари мавжуд беморлар киритилмагани инобатга олинса, қондаги СРО қийматининг ошиши организмнинг COVID-19 билан ўзаро таъсирга киришганда ўткир яллиғланишли тизимли жавоб бергани билан бевосита боғлиқдир.

Диссертациянинг "**COVID-19**да оғиз бўшлиғи микрофлораси ва иммунологик статусини баҳолаш" деб номланган тўртинчи бобида юқори микрогнатияни пастки макрогнатия билан биргаликда жарроҳлик йўли билан даволашнинг асосий босқичлари ва тамойиллари ёритилган. Юқори микрогнатияни пастки макрогнатия билан биргаликда комплекс даволаш ишлаб чиқилган схема бўйича икки босқичда амалга оширилди ва у ортогнатик жарроҳ, анестезиолог, ортодонт, оториноларинголог, ортопед стоматолог, психолог ва кўрсатмаларга кўра бошқа мутахассислар иштирокини талаб қилади.

Даволашнинг амбулатор босқичи ортодонт, орал жарроҳ, оториноларинголог, психолог ва кўрсатмаларга кўра амбулатория-поликлиника бўғини даражасидаги бошқа мутахассислар иштирокини талаб қилади.

Стационар босқич: ортогнатик жарроҳ, анестезиолог, ортодонт, ортопед стоматолог, психолог ва стационар кўрсатмаларга кўра бошқа мутахассислар иштирокини талаб қилади. Юқори микрогнатиянинг кўпинча пастки макрогнатия билан узвийликда келишини инобатга олиб, беморларнинг жарроҳлик муолажаси юқори жағ комплекси ва умуман юз скелетидаги эстетик ва морфологик ўзгаришлар, шунингдек, ҳар бир гуруҳ беморлари юзининг қайси тоифага мансублигидан келиб чиқиб амалга оширилади.

Маълумки COVID-19да иммунитет хужайралар бўғинида сезиларли ўзгаришлар юзага келади ва улар Т-лимфоцитлар умумий таркибининг пасайиши билан ифодаланади [215; 217-221б]. Шунингдек, гуморал иммунитет ҳолати дисиммуноглобулинемия билан тавсифланади. Шиллик қаватлардаги sIgA организмга шиллик қаватлар орқали кирган вирусларга қарши курашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга экани анчадан бери маълум [99; 10972-10979 б]. Шунга кўра, оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг SARS-CoV-2

қарши иммун жавоби ривожланишини баҳолаш мақсадида оғиз секрециясининг IgA даражаси назорат гуруҳига қиёсан ўрганилди.

Сўлакдаги IgA қиймати. Оғиз шиллик қаватида IgA кўрсаткичининг статистик жиҳатдан сезиларли ўсиши, назорат гуруҳининг ушбу натижалари билан таққослаганда ($p=0,004$), COVID-19 билан оғриган 73/105 (69,5%) беморда аниқланди. Олинган маълумотларга кўра, 105 бемордан 21 нафариди (20,0%) sIgA нинг жуда юқори концентрацияси ($> 2,0$) аниқланди, 105 бемордан 22 нафариди (21,0%) sIgA нинг оралик қийматлари қайд қилинган бўлса (0,8-2,0), 106 беморнинг 62 нафариди (59,0%) sIgA нинг чегаравий қиймати ($<0,8$) ёки sIgA нинг мавжуд эмаслиги кузатилди ($p=0,004$). Касалликнинг клиник кечиши турлича бўлган кичик гуруҳлардаги беморлар оғиз бўшлиғи мукоид тўқимасининг яллиғланиш реакцияси даражаси алоҳида эътиборни тортди (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

COVID-19 да сўлакда турли даражадаги sIgA учраши ($n=105$)

Беморларнинг умумий сони, n=105		sIgA даражаси	P
n%	21(20%)	$> 2,0$	$<0,001$
	22 (21%)	0,8-2,0	
	62 (59%)	$<0,8$	

Изоҳ. sIgA – Секретор иммуноглобулин А.

Алоҳида эътирофга молик жиҳат шуки, sIgA нинг статистик аҳамиятга эга юқори титри қайд қилинган 21/105 шахсда (20,0%) COVID-19 нинг энгил клиник кечиши аниқланди, бу эса sIgA нинг сўлакдаги концентрацияси ва касалликнинг клиник кечиши оғирлиги ($r = - 0,474$; 95% ИИ- 0,546-0,034; $p = 0,004$) ўртасида қарама-қарши корреляция мавжудлигидан далолат беради (5-жадвалга қаранг).

5-жадвал

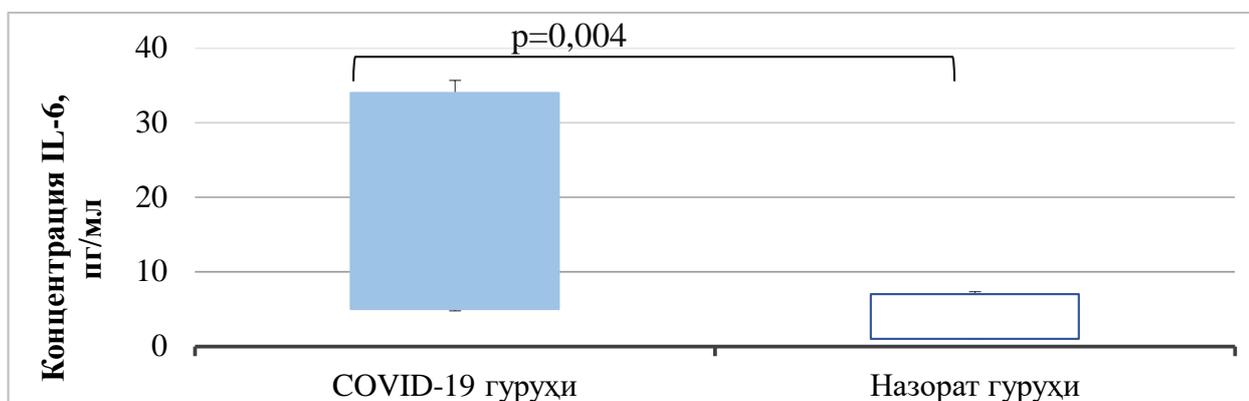
COVID-19 оғирлик даражаси ва сўлакдаги sIgA қиймати орасидаги корреляцион алоқа ($n=105$)

Кўрсаткич	R	sIgA даражаси	95% ИИ
COVID-19 оғирлик даражаси	R	-0,474	-0,546-0,034
	P	0,004	
	n	105	

Изоҳ. sIgA – секретор иммуноглобулин А; ИИ – ишонч интервали.

Яллиғланиш жавоби белгиларининг аҳамияти. "Цитокин бўрони" деб аталадиган яллиғланиш реакцияси COVID-19нинг оғир кечишидан далолат беришини инобатга олиб, оғиз бўшлиғида яллиғланишга қарши цитокинлар чиқарилиши ўрганилди. Янада аниқроқ айтилса, COVID-19 билан оғриган беморларнинг қонида аниқланган тўрт асосий цитокин/хемокинлар қиймати таҳлил қилинди: IL-6, IL-17 и TNF- α .

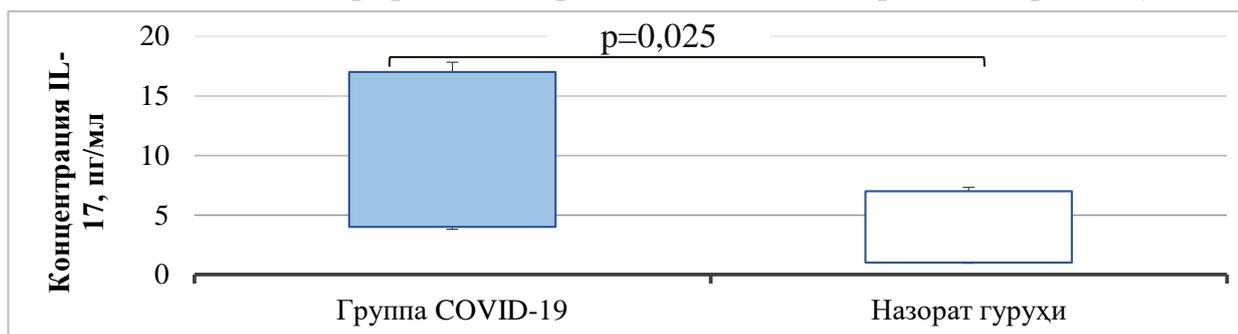
Олинган натижалар COVID-19 беморларидаги IL-6 ($p=0,004$) қиймати, назорат гуруҳидаги шундай маълумотларга нисбатан олганда, сезиларли даражада баландлигини кўрсатди. (3-расмга қаралсин)



Изоҳ. IL-6 – интерлейкин-6.

3-расм. COVID-19 ва назорат гуруҳларидаги беморлар оғиз бўшлиғида интерлейкин-6 (пг/мл) концентрацияси

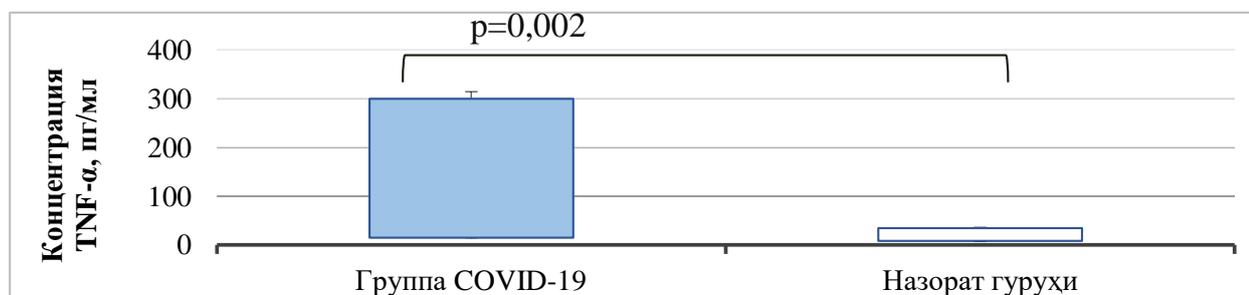
Шунингдек, COVID-19 билан оғриган беморларда, назорат гуруҳининг худди шундай кўрсаткичларига нисбатан олганда, IL-17 нинг статистик аҳамиятга молик юқорирок миқдори қайд қилинди (4-расмга қаралсин).



Изоҳ. IL-17 – интерлейкин-17.

4-расм. COVID-19 ва назорат гуруҳларидаги беморлар оғиз бўшлиғида интерлейкин-17 (пг/мл) концентрацияси

Бундан ташқари, COVID-19 билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳининг TNF- α концентрациясида статистик аҳамиятга молик фарқ аниқланди ($p=0,002$), бу эса COVID-19 билан касалланганлар оғиз бўшлиғи мукоид тўқимасининг яллиғланиш жавоби нисбатан яққолроқ эканини таъкидлайди ($p=0,105$) (5-расмга қаранг).



Изоҳ. TNF- α – α -ўсма некрози омили.

5-расм. COVID-19 ва назорат гуруҳларидаги беморлар оғиз бўшлиғида TNF- α (пг/мл) концентрацияси

Оғиз бўшлиғи мукоид тўқимасининг цитокин яллиғланиш реакцияси оғиз бўшлиғи микрофлораси бузилиши билан бевосита корреляцияга эгалигини кўрсатди, бу эса оғиз бўшлиғи дисбиозини COVID-19 касаллиги оғир кечишининг ривожланишида муҳим прогностик аҳамият касб

этишини билдиради ($r = 0,522$; 95% ИИ - 0,323-0,721; $p = 0,002$) ($p < 0,01$) (6-жадвалга қаранг).

6-жадвал

Мукоид тўқиманинг яллиғланиш жавоби ва оғиз бўшлиғи микрофлорасининг бузилиши ўртасидаги корреляцион алоқа

Кўрсаткич		Оғиз бўшлиғи микрофлорасининг бузилиши	95% ИИ
Цитокин яллиғланиш жавоби	<i>R</i>	0,522	0,323-0,721
	<i>P</i>	0,002	
	<i>N</i>	105	

Тадқиқот натижалари COVID-19 нинг клиник кечиши ва ушбу касалликдан тикланиш даврини оғиз бўшлиғининг бошланғич ҳолатидан келиб чиқиб прогнозлаш алгоритмини тузишга имкон берди. Таъкидлаш ўринлики, COVID-19да оғиз бўшлиғи саломатлигининг қониқарли аҳволи (шкала 15-23) касалликнинг енгил ёки оғир кечишини белгилаб бериши мумкин, бу эса ушбу тоифа беморларига уларнинг клиник ҳолати оғир даражагача етиб бормаслиги учун алоҳида эътибор қаратишни талаб қилади.

ХУЛОСА

"COVID-19 (SARS-CoV-2)да оғиз бўшлиғидаги шиллик билан боғланган лимфоид тўқима кўрсаткичлари" мавзусида амалга оширилган фалсафа доктори (PhD) диссертацияси тадқиқотлари натижаларига таяниб қуйидаги хулосалар шаклланди:

1. Ретроспектив таҳлил маълумотларига кўра, COVID-19да оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг шикастланиши 91 беморда (86,6%) учради. Тил шиллик қаватининг пилакчаланиши (85,7%), парагевзия (60,9%), милкнинг юқори ва пастки жағга маҳкамланиши соҳасидаги пигментацияси (42,8%), ангуляр хейлит (24,7%) оғиз бўшлиғи зарарланишининг энг кўп учраган кўринишлари каторида қайд қилинди.

2. Касаллик энгил кечаётган беморларда sIgA титрининг статистик аҳамиятга эга юқори даражаси аниқланди, бу эса сўлакдаги sIgA концентрацияси ва мазкур касалликнинг клиник кечиши оғирлиги ўртасидаги қарама-қарши корреляциядан далолат беради ($r = -0,474$; 95% ИИ- 0,546-0,034; $p = 0,004$). COVID-19 беморлари қонидаги IL-6, IL-17, TNF- α қиймати назорат гуруҳининг ушбу қийматига нисбатан олганда статистик жиҳатдан юқорилиги маълум бўлди ($p=0,004$; $p=0,025$; $p=0,002$), бу эса COVID-19 беморлари оғиз бўшлиғи мукоид тўқимасининг яллиғланиш жавоби нисбатан яққолроқ намоён бўлишини таъкидлайди.

3. Оғиз бўшлиғининг цитокин яллиғланиш жавоби оғиз бўшлиғи микрофлорасининг бузилиши билан бевосита корреляцияга эга бўлиб, бу ҳолат оғиз бўшлиғи дисбиозининг COVID-19 касаллигининг оғир кечиши ривожланишида муҳим прогностик аҳамият касб этади ($r = 0,522$; 95% ДИ - 0,323-0,721; $p = 0,002$) ($p < 0,01$).

4. COVID-19 билан касалланган беморларга кўрсатиладиган стоматологик ёрдам курсатишни такомиллаштиришга қаратилган дастурни клиник амалиётга тадбиқ қилиш натижасида 2-ҳафтасида COVID-19 энгил кечаётган беморларнинг клиник тикланиши (71,2%) касалликнинг оғир шакли билан оғриганларга нисбатан (8,3%) ($p < 0,001$), 7 марта кўпроқ қайд қилинди, кузатувларнинг 4-ҳафтасида COVID-19 энгил кечаётган гуруҳ беморларининг 19,0% ида клиник тикланиш аниқланди, оғир кечаётган беморлар гуруҳида бу кўрсаткич 41,6% ($p < 0,001$) ни ташкил қилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

АХРОРОВА МАЛИКА ШАВКАТОВНА

**ПОКАЗАТЕЛИ МУКОЗА-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФОИДНОЙ
ТКАНИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ COVID-19 (SARS-CoV-2)-19**

4.00.21 – Стоматология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОР ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Самарканд – 2022

Тема диссертации на соискание доктора философии (PhD) зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан под номером B2020.4.PhD/Tib1549.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации доступен на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) на сайте Ученого совета (www.sammi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Руководитель: **Ризаев Жасур Алимджанович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Шаковец Наталья Вячеславовна**
Доктор медицинских наук, профессор (Беларусь)

Юлдашев Абдуазим Абдувалиевич
Доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж. Асфендиярова**

Защита диссертации состоится на заседании Ученого совета при Самаркандском государственном медицинском университете DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 в 2022 году «___» _____ часов _____. (Адрес: г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18 Тел./факс: (+99866) 233-07-66; факс 6623775 (366); e-mail: olimprorektor@sammi.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского университета (зарегистрирован под номером _____). Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, 18. Тел./факс: (+99866) 233-07-66; факс 6623775 (366)

Автореферат диссертации распространен _____ 2022 года.
(Регистрационный протокол № _____ от 2022 г. «___» _____).

Г.У. Лутфуллаев
Заместитель председателя Ученого совета,
доктор медицинских наук, доцент

Г.У. Самиева
Ученый секретарь Ученого совета, доктор
медицинских наук, доцент

К.Э. Шомуродов
Председатель научного семинара при Ученом
совете по присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации.

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) в современном мире и связанные с ней осложнения со стороны периферических органов и частое возникновение системных иммунных и цитокиновых реакций в организме представляет собой серьезную, беспрецедентную медико-социальной и экономической проблемой системы здравоохранения, а также признана нерешенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в глобальную пандемию. По данным ВОЗ, «по состоянию на 6 февраля 2022 года COVID-19 выявлен более чем у 392 миллионов человек на Земле, а число летальных исходов превысило до 5,7 миллиона»¹. Всестороннее понимание сложных патофизиологических механизмов, объясняющих проникновение COVID-19 в клетки человека, и изучение как системных, так и местных иммуновоспалительных реакций — одна из самых сложных и космологических задач, стоящих перед современной вирусологией, но до сих пор не найдено решения.

В настоящее время существует ряд утвержденных глобальных и национальных стратегий диагностики и лечения COVID-19, сертифицированных вакцин, но «учитывая клинические обстоятельства в виде изменений слизистой оболочки полости рта, COVID-19 может вызывать прямое поражение ротовой полости», полости рта, слюнных желез или слизистой оболочки полости рта. Проблема изучения способности к размножению данного проблемы ещё не решена. Известно, что «ангиотензин-модифицирующий фермент 2 типа в различных анатомических областях (ACE-2) рецепторы широко экспрессированы, коронавирус тяжелый острый респираторный синдром 2 (SARS-CoV-2) играет важную роль в проникновении в клетки человека и приводит к повреждению тканей». Однако «рецепторы ACE-2 имеют высокую степень экспрессии на ороговевшей поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта, особенно в эпителиальных клетках дорсальной части языка» и мы убеждены что ещё в недостатке научных работ, посвященных изучению изменений слизистой оболочки полости рта.

О совершенствовании оказания медицинских услуг населению нашей страны, в том числе при клинических формах и течении COVID-19 вопрос комплексной диагностики путем изучения и определения исходного состояния слизистой оболочки полости рта в сочетании с симптомами иммунных и воспалительных реакций организма остается одной из актуальных проблем мировой практики. В SARS-CoV-2 исходное состояние слизистой оболочки полости рта проведены многочисленные научные исследования по изучению прямого/непрямого пропорционального влияния формы заболевания, клинического исхода и периода выздоровления, а также взаимосвязи между исходным относительным количеством видов бактерий в

¹ World Health Organization – Weekly operational update on COVID-19 - 30 November 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19-30-november-2021>.

полости рта и противовоспалительным цитокиновым ответом продолжается научное исследование.

ПФ-4947 Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», ПФ-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановление № ПФ-5969 от 19 марта 2020 года «О первоочередных мерах по смягчению негативного воздействия пандемии коронавируса и мирового кризиса на отрасли экономики», Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан №ПП 3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» и Кабинета Министров №461 от 4 августа 2020 г. «Об эффективности оказания медицинской помощи больным коронавирусной инфекцией». Настоящее диссертационное исследование в определенной степени послужит реализации задач, поставленных в Постановлении «О мерах по повышению качества образования» и других нормативных актах связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетам развития науки и техники республики. Данное исследование выполнено в рамках VI приоритетного направления развития науки и техники республики «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время SARS-CoV-2 находится в стадии разработки по всему миру. Количество осложнений, лежащих в основе SARS-CoV-2, неуклонно растет. Данная патология характеризуется бессимптомной или легкой формой, в среднем у 10% больных развивается пневмония, и большинству из них требуется искусственная вентиляция легких (Ragad D., 2020; Pitones-Rubio V., 2020; Castagnoli R., 2020). Известно, что слюнные железы выступают потенциальными резервуарами рецепторов АПФ-2 (что объясняется обнаружением РНК SARS-CoV-2 в слюне), что приводит к бессимптомному течению заболевания и, в свою очередь, приводит к постепенному поражению легких (Xu J., 2020). Недавний анализ транскриптомов выявил высокие уровни ACE-2 и трансмембранной протеазы в слизистой оболочке полости рта, что свидетельствует о том, что ротовая полость является основными воротами для проникновения SARS-CoV-2 (Iebba V., 2021).

На сегодняшний день в связи с относительно высоким уровнем осложнений, связанных с COVID-19, своевременная диагностика клинических форм заболевания, в том числе у пациентов группы высокого риска, прогноз заболевания и подбор адекватной тяжести клинического состояния медикаментозной терапии остаются актуальной и сложной задачей (Hajizadeh F., 2021; Lloyd-Jones G., 2021; Huang N., 2021). Развитие COVID-19 в связи с развитием и ролью местного иммунного ответа против SARS-CoV-2 в слизистой оболочке полости рта также остается предметом обсуждения. Известно, что SARS-CoV-2 проникает как в носовой эпителий, так и в

миндалины и аденоиды и инфицирует верхние дыхательные пути, приводя к иммунно-воспалительному ответу слизистой оболочки носоглотки и лимфоидной ткани (Brandtzaeg P., 2015).

В нашей стране состояние больных пародонтозом больных SARS-CoV-2 может ухудшаться за счет снижения регуляции ACE-2, повышения II ангиотензина и ACE, что приводит к вовлечению нескольких воспалительных факторов. Однако роль слизистой оболочки полости рта в развитии местного воспалительного ответа при SARS-CoV-2 в литературе слабо освещена (Czerkinsky S., 2011). Давно известно, что секреторный иммуноглобулин А (sIgA) на поверхности слизистой оболочки имеет решающее значение в борьбе с вирусами, проникающими в организм через слизистую оболочку, и это состояние характеризуется анти-SARS-CoV-2 sIgA в ротовая полость пациентов с симптоматическим или бессимптомным COVID-19 оказалась *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Carnocytophaga*, *Porphyromonas*, *Abiotrophia*, *Aggregatibacter* и *Atopobium* с относительно высокой выявляемостью ($p = 0,02$) (Salk H., 2016; Grosserichter-Wagener C., 2019; Pabst O., 2020).

Анализ литературы последних лет показывает, что изучение клинических форм COVID-19 в активной фазе заболевания с использованием современных клинических обследований микрофлоры полости рта и поражений полости рта при точном выявлении и клинически на основе анализа местных иммуно-вопросы прогноза симптомов воспалительной реакции до сих пор остаются дискуссионными, требующими усовершенствования лечебной тактики.

Связь исследования с исследовательскими планами вуза, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом Самаркандского государственного медицинского университета в рамках практического проекта №012000260 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний человека» (2018-2020 гг).

Цель исследования совершенствование стоматологической помощи путем изучения иммунитета слизистой оболочки полости рта у пациентов с COVID-19 предполагает разработку комплекса мероприятий, направленных на концентрацию лечения и профилактики.

Задачи и цели научного исследование:

определение клинических проявлений поражения слизистой оболочки полости рта при COVID-19;

определение характеристик иммунитета слизистой оболочки полости рта (локальные специфические и неспецифические показатели иммунной защиты) у пациентов с COVID-19;

оценка основных противовоспалительных иммуноцитокинных показателей в слюне пациентов с COVID-19;

разработать рекомендации и предложения по улучшению оказания стоматологической помощи пациентам с COVID-19.

Объекты исследования выбранно 105 пациентов пролечено из распределительном центре Самаркандской областной инфекционной больницы с июня 2021 года по октябрь 2021 года.

Предмет исследования венозная кровь, капиллярная кровь, сыворотка для иммунологических исследований, слюнная жидкость для гистологического и морфологического исследования.

Методы исследования. В исследовании использованы клинико-инструментальные, цитологические, гистологические, аналитические, социальные (опросные), микробиологические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования состоит из:

Пациенты с COVID-19 были основаны на специфических клинико-иммунологических аспектах лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой полости рта;

Выявлена корреляция между периодом клинического выздоровления после COVID-19 и исходным состоянием здоровья слизистой оболочки полости рта и клиническим течением заболевания;

Выявлена корреляция между титром секреторного иммуноглобулина А в слюне больных COVID-19 и клиническим течением заболевания COVID-19;

У больных Covid-19 в основе лежит нарушение микрофлоры полости рта за счет повышения концентрации цитокиновых показателей общего и местного IL-6, IL-17, TNF- α .

Практические результаты исследования состоит из:

клинический осмотр, основанный на оценке по шкале, зарекомендовал себя как надежный и точный метод скрининга при оценке исходного состояния здоровья слизистой оболочки полости рта;

при диагностике тяжести и течения COVID-19 оценивали концентрацию противовоспалительных маркеров и эффективность выявления местного иммунного ответа;

из опросного метода, основанного на шкальной оценке признака местного иммунного ответа слизистой оболочки полости рта секреторный иммуноглобулин А и противовоспалительные цитокины, показано, что использование IL-6, IL-17, TNF- α в сочетании с определением является специфическим методом диагностики клинической формы заболевания и прогнозирования его последующего течения;

комплексная и специальная оценка исходного состояния слизистой оболочки. Известно, что COVID-19 облегчает определение периода выздоровления;

диагностировать исходное состояние слизистой оболочки полости рта и разработан алгоритм определения клинических форм, течения заболевания и периода выздоровления у пациентов с COVID-19.

Достоверность результатов исследования. Достоверность используемого в исследовании теоретического подхода, доказанного современными, взаимодополняющими клиническими, инструментальными, гистологическими методами и количеством больных, достоверностью и статистической обработкой результатов анализов, а также сопоставлением данных с международными и отечественными исследованиями у выводы и полученные результаты обоснованы, а их достоверность подтверждена компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Для прикладной медицины важна научная значимость результатов исследований, которая оценивается последовательной теоретической ценностью полученных данных и сделанных выводов, а также их изучить причинно-следственные связи, характерные для различных клинических форм и течения COVID-19, изучить взаимосвязь между значением С-реактивного белка, периодом выздоровления от COVID-19 и исходным состоянием здоровья слизистой оболочки полости рта, а также COVID-19 с титром секреторного иммуноглобулина А слюны для определения корреляции между клиническим течением, цитокиновыми маркерами - интерлейкином-6, интерлейкином-17, фактором α -некроза опухоли а и способствуют работе по определению корреляции между нарушением микрофлоры полости рта.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что клиническое обследование, основанное на использованной шкале оценки, показало, что местный иммунный ответ слизистой оболочки полости рта - секреция иммуноглобулина А и противовоспалительные симптомы (интерлейкин-6, интерлейкин-17, α -фактор некроза опухоли) комплексная оценка исходного состояния здоровья и выраженности слизистой оболочки полости рта, а также, разработка надежного диагностического алгоритма, направленного на поэтапный прогноз клинического течения заболевания COVID-19 и его восстановительного периода.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов исследования по определению клинико-иммунологических особенностей лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой полости рта при COVID-19:

«Алгоритм диагностики и лечения оральных осложнений при COVID-19» (Справочник Минздрава №8 н-з/548 от 13 декабря 2021 г) своевременное выявление больных с клинической формой и совершенствование консервативного лечения больных на основании клинической форма заболевания;

Разработана «Электронная программа изучения клинических проявлений поражения слизистой оболочки полости рта в острой и постинфекционной стадиях COVID-19» (№DGU 12072; 29 июня 2021 г.). Данная программа позволяет выявлять различные поражения слизистой оболочки полости рта на ранних стадиях заболевания;

Научные результаты, полученные при лечении больных с данной патологией, были применены в практической деятельности Самаркандской областной стоматологической поликлиники и ГУП «Стоматологическая поликлиника №1» в г.Ташкенте (справка Минздрава №8 н-з/548). от 13 декабря 2021 г.).

Применение предложенных рекомендаций с учетом разработанного диагностического алгоритма позволило дифференцировать различные клинические поражения, клинические формы и течение слизистой оболочки полости рта у больных COVID-19 в первые дни заболевания, что способствовало рациональной организации консервативного лечения. лечение

с учетом клинических форм заболевания, а также позволило снизить частоту осложнений COVID-19 с 70,4% до 2,5% и снизить смертность.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждались на 7, в том числе на 4 международных и 3 республиканских научных конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 статей, в том числе 3 в республиканских и 3 зарубежных журналах, все из которых опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан.

Состав и объем диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, шести глав, резюме и список литературы. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Исследование посвящено решению сложных задач современной стоматологии, в том числе использованию клинических опросников в комплексе с методами изучения местных иммунных и воспалительных реакций слизистой оболочки полости рта, комплексному определению тяжести заболевания у пациентов с COVID-19, прогнозированию его клинического течения.

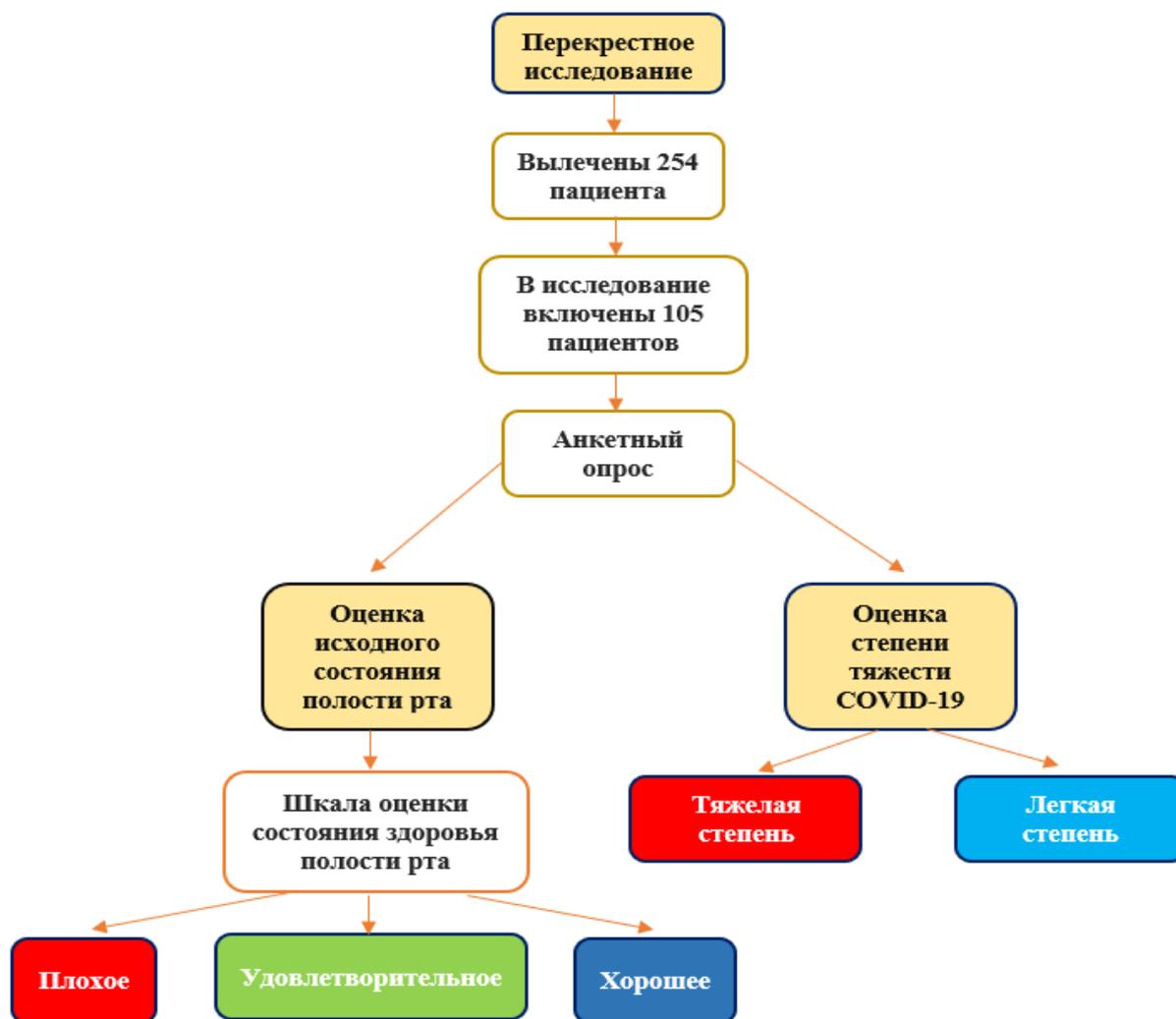
В главе **Введение** обосновывается актуальность и востребованность диссертации, формируются цели и задачи, объект и предмет, соответствие исследования приоритетам науки и техники страны, доказывається достоверность результатов, особенности и практические результаты, апробация и публикация результатов исследований а также, информация о структуре диссертации.

Первая глава диссертации под названием «**Современное состояние проблемы совершенствования диагностики и лечения заболеваний полости рта при COVID-19**» посвящена анализу литературы. Научные работы по этиологии, патогенезу, распространенности, клиническим проявлениям, диагностике и лечению COVID-19 описаны и проанализированы в хронологическом порядке. Анализируя множество научных источников, автор выявил их достоинства и недостатки, аргументируя необходимость продолжения исследований по этому актуальному вопросу стоматологии.

Вторая глава диссертации под названием «**Объекты и материалы исследования, описание использованных методов**». Объем выборки сформирован из 254 пациентов, находившихся на лечении в инфекционном отделении Самаркандского областного инфекционного больничного распределительного центра с июня 2021 года по январь 2022 года, из них 105 человек были привлечены к исследованию на основании критериев включения. Тест полимеразной цепной реакции, полученный на COVID-19, у всех пациентов был положительным. Это подтвердили лабораторные

исследования с использованием российской тест-системы “АмплиСенс® Cov-Bat-FL”.

Дизайн исследования был основан на перекрестном опросе на основе анкетного опроса (см. рис. 1).



Этот опрос включает следующую демографическую информацию: пол, возраст, вес, рост, уровень образования и общее состояние здоровья.

Опрос делится на две части:

1) Первая часть состоит из результатов исследования по оценке состояния гигиены полости рта (см. табл. 1).

2) Второй раздел состоит из данных о тяжести течения COVID-19, полученных с помощью телефонного звонка.

Критериями исключения для исследования являются:

- хроническая анестезия в анамнезе;
- индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ явное ожирение;
- беременность;
- сопутствующие заболевания (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, хроническая почечная

недостаточность, хронический обструктивный бронхит легких, заболевания, контролируемые иммуносупрессивной терапией.

Всем больным проводили ежедневный визуальный осмотр полости рта, регистрировали клиническое течение и особенности заболевания, температуру, признаки интоксикации. Чтобы оценить влияние исходного состояния полости рта на тяжесть COVID-19 в качестве первичной конечной точки, состояние полости рта интерпретировали на основе балльной системы. Опрос состоял из 18 вопросов. Общий балл колебался от 0 до 37, а высокий балл указывал на хорошее здоровье полости рта.

Таблица 1

Изменения слизистой оболочки полости рта у госпитализированных пациентов с COVID-19 (n = 105)

Типы изменений	n (%)
<i>Изменения слизистой оболочки полости рта</i>	91 (86,6)
<i>Тромбоциты слизистой оболочки языка</i>	90 (85,7)
<i>Парагевзия</i>	64 (60,9)
<i>Пигментация в области груди, которая прикрепляется к верхней и нижней челюсти</i>	45 (42,8)
<i>Ангулярный хейлит</i>	26 (24,7)
<i>U-образный попилит</i>	15 (14,3)
<i>Геморрагические проявления слизистой щеки</i>	13 (12,4)
<i>Лентиго</i>	13 (12,4)
<i>Афтозный стоматит</i>	11 (10,5)
<i>глоссалгия</i>	7 (8,5)
<i>Отек языка</i>	8 (7,6)
<i>Кандидоз полости рта</i>	7 (6,6)
<i>Мукозит</i>	6 (5,7)
<i>Твердая пигментация неба</i>	5 (4,7)
<i>Глоссит с очаговой депапиляцией</i>	5 (4,7)

Для проведения микробиологического исследования брали биологический материал - мазь (тампон) со слизистой оболочки полости рта натошак или через 2-3 часа после еды и до приема антибактериальных препаратов. Перед обследованием пациентам запрещалось завтракать, чистить зубы и полоскать рот. Микробиологические исследования проводили на приборе WASP фирмы Soran (Италия) путем посева на плотную питательную среду. Идентификацию микроорганизмов проводили методом масс-спектрометрии на приборе Microflex Bruker MALDI Biotyper производства немецкой фирмы Bruker.

Вопрос о наличии местного ответа слизистой оболочки полости рта на SARS-CoV-2 изучали путем определения количества sIgA (Saliva ELISA kit, Euroimmun, Любек, Германия) в жидкости, взятой из ротовой полости пациентов. sIgA вырабатывается против белка S1 этого вируса. Ранее сообщалось, что тест обладал высокой чувствительностью и специфичностью для выявления сыворотки/плазмы (>95%) и IgA в жидкости глаза [211; с. 374]. Образцы, взятые из полости рта, смешивали в соотношении 1:5 с

физиологическим раствором, что позволило адекватно выявить IgA. Каждый образец был переоценен трижды. В соответствии с инструкциями производителя, положительный образец выражали в соотношении (R) между определенной в них величиной объемного поглощения (OD450 нм) и символом калибратора, предоставленным производителем и идентифицированным в образцах. Если значения R были $<0,8$, значения R были слабо положительными от 0,8 до 1,1 и значимо положительными при $R \geq 1,1$, образец считали отрицательным.

ELISA был изучен для обнаружения и количественного определения следующих цитокинов из образцов полости рта с использованием иммунофлуоресцентных анализов: IL-6, IL-17, TNF- α (Thermo Fisher Scientific, Life-Technologies, Милан, Италия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel 2007 на основании требований критерия Стьюдента (t-тест) и корреляционного анализа.

Третья глава диссертации под названием «Оценка особенностей изменения исходного состояния полости рта и состояния полости рта при COVID-19. Результаты клинических и гематологических исследований» описано клинических и лабораторных исследований.

Во всех случаях выполнен микологический анализ культуры, который показал положительный результат у 6,6% пациентов ($n = 7$). Что касается других проявлений со стороны слизистой оболочки, то афтозный стоматит наблюдался у 10,5% больных ($n=11$) и мукозит у 5,7% лиц ($n=6$). 8,5% больных ($n=7$) предъявляли жалобы на глоссалгию, сопровождающуюся ощущением «жжения» в слизистой оболочке языка или всей полости рта.

Кроме того, одним из наиболее частых изменений слизистой оболочки языка был выраженный ангулярный хейлит, который характеризовался разрывом, образованием корок и покраснением слизистой оболочки полости рта у 26 (24,7%) больных.

У 60,9% больных ($n=64$) отмечалось нарушение вкусовой чувствительности, появление чувства вкуса даже без соответствующего раздражителя - парагевзия, данные симптомы через 5 дней наблюдения у 81% больных ($n=85$) часто нарушалось обоняние - жалобы на паросмию прошли. Кроме того, у 10,5% ($n=11$) больных отмечалась потеря обоняния - anosmia.

Анализ малых групп, распределенных по массе течения COVID-19, показал, что заболевание протекало в легкой форме в 79,4%, 17,4% и 3,2% случаев соответственно в первую неделю наблюдения у пациентов с исходным состоянием гигиены полости рта, оцененным как хорошее, удовлетворительное и плохое. У пациентов с исходным состоянием гигиены полости рта, оцененным как хорошее, удовлетворительное и плохое, течение заболевания было тяжелым в 9,1, 25,7 и 65,2% случаев.

На второй неделе наблюдения ситуация в группе пациентов с плохой гигиеной полости рта в 73,8% случаев была хуже, чем у пациентов с хорошей гигиеной полости рта (5,9%) ($p<0,001$). Также у больных с удовлетворительным исходным уровнем гигиены полости рта ко второй

неделе отмечалось ухудшение клинического течения заболевания в 20,3% случаев, что было достоверно ниже, чем у больных с неудовлетворительным исходным уровнем гигиены полости рта. $p < 0,001$). Соответственно, на второй неделе госпитализации исходное состояние гигиены полости рта было хорошим, удовлетворительным, а легкая степень заболевания отмечена у 80,9%, 14,4% и 4,7% больных соответственно.

Анализ вторичной конечной точки

На четвертой и шестой неделе клинического наблюдения клиническое выздоровление пациентов с COVID-19 с неудовлетворительным исходным состоянием полости рта (41,2% и 48,4% соответственно) по сравнению с пациентами с хорошим исходным состоянием полости рта (8,9% и 5,3%) соответственно) было зафиксировано относительно больше. Более быстрый период формирования (на второй неделе наблюдения) был значительно дольше (85,8%) у пациентов с хорошим исходным состоянием полости рта по COVID-19 (85,4%), чем у пациентов с плохим состоянием полости рта ($r < 0,001$) (см. Рисунок 2).

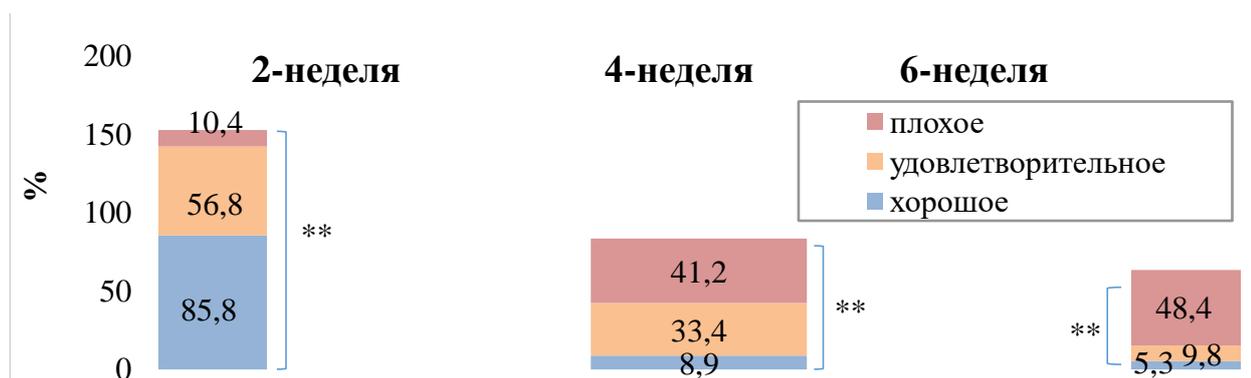


Рисунок 2. Изучение вторичной конечной точки. Взаимосвязь между исходным состоянием здоровья полости рта и периодом клинического выздоровления. $**p < 0,001$

Клиническое выздоровление больных с удовлетворительным исходным состоянием полости рта при диспансерном наблюдении до двух недель, включенные в эту категорию были зарегистрированы в 56,8% случаев по сравнению с четырехнедельным (33,4%) и шестинедельным (9,8%) сроками наблюдения (см. рис. 2).

Стоит отметить, что исходное состояние здоровья полости рта и пациенты с COVID-19 выявлена отрицательная корреляция между периодами клинического выздоровления ($p < 0,001$, $r = -0,614$) (табл. 2).

Таблица 2

Корреляция между исходным состоянием здоровья полости рта и периодом клинического выздоровления (n = 105)

Индикатор		Клинический восстановительный период
Исходное состояние полости рта	<i>r</i>	-0,614
	<i>p</i>	0,001
	<i>n</i>	105

Задержка частоты периода клинического выздоровления на шестой неделе клинического наблюдения была значительно выше (50,0%) (50,0%) у

пациентов с тяжелым течением COVID-19, чем в группе с легким течением (9,5%) (см. Таблицу 3).

На второй неделе наблюдений клиническое течение COVID-19 в группе больных с легким течением по сравнению с группой больных (8,3%) ($r < 0,001$), клинические рецидивы наблюдались в 7 раз чаще, на четвертой неделе наблюдения клиническое течение COVID-19 – клиническое выздоровление в группе пациентов с легким течением в 19,0% случаев частота составила 41,6% ($r < 0,001$) в группе тяжелобольных (см. табл. 3).

Таблица 3

*Влияние тяжести COVID-19 на период клинического выздоровления
(n = 105)*

Вторичная конечная точка исследования			Весовая категория COVID-19		p
			Тяжелая степень	Легкий степень	
Клинический восстановительный период	6 недель	н	42	2	<0,001
		%	50,0%	9,5%	
	4 недели	н	35	4	
		%	41,6%	19,0%	
	2 недели	н	7	15	
		%	8,3%	71,2%	
Общий показатель		п (%)	84 (80%)	21 (20%)	

Таблица 3 показывает, что уровень эозинофилов был снижен у 57 (54,3%) пациентов. Увеличение значения лейкоцитов наблюдалось у 10 (9,5%) больных, однако при госпитализации повышения количества лейкоцитов не наблюдалось, снижение количества лейкоцитов выявлено у 15 (14,3%) больных. Снижение концентрации лимфоцитов также было отмечено у 16 (15,2%) больных. Следует отметить, что по данным, представленным в литературе [215; 217-221 б], снижение концентрации лейкоцитов, лимфоцитов и эозинофилов у части больных обусловлено прямым действием COVID-19 на стволовые клетки крови/костного мозга путем взаимодействия с CD13 и CD66 и стимуляции иммунных комплексов и антител, приводит к повреждению стволовых клеток.

Повышение уровня фибриногена выявлено у 68 больных (среднее значение повышенного фибриногена составило $5,96 \pm 1,6$ г/л) (см. табл. 4). Данные, представленные в литературе, можно сопоставить со статистически повышенным уровнем фибриногена при диагнозе COVID-19 по сравнению с контрольной группой [216; Страницы 1116-1120]. Результаты анализа показали, что среднее значение D-димера составило $337,4 \pm 94,7$ нг/мл, причем этот показатель оказался повышенным у 70 человек (66,7%), что также согласуется с выводами Wang Y.D. et al исследование [217; 245-247, 218; с. 1708-1720, 219; 455-462, 220; 1519-1528, 221, 222; 0256744, 223-б].

Повышение СРО у пациентов с COVID-19 также требует особого внимания. Однако среднее значение SRO составило $38,1 \pm 24,7$ мг/дл. Учитывая, что пациенты с заболеваниями, связанными со скринингом, не включались, повышение СРО в крови было напрямую связано с острой

воспалительной системной реакцией при взаимодействии организма с COVID-19.

В четвертой главе диссертации под названием «Оценка микрофлоры полости рта и иммунологического статуса при COVID-19» описаны основные этапы и принципы хирургического лечения верхней микрогнатии в сочетании с нижней макрогнатией. Комплексное лечение верхней микрогнатии с нижней макрогнатией проводится в два этапа по разработанной схеме и требует участия хирурга-ортогнатика, анестезиолога, ортодонта, оториноларинголога, ортопеда, психолога и других специалистов по назначению.

Амбулаторный этап лечения требует участия ортодонта, челюстно-лицевого хирурга, отоларинголога, психолога и других специалистов на уровне поликлиники по назначению.

Стационарная фаза: требуется участие хирурга-ортогнатика, анестезиолога, ортодонта, стоматолога-ортопеда, психолога и других специалистов согласно стационарным рекомендациям. Учитывая, что верхняя микрогнатия часто сочетается с нижней макрогнатией, хирургическое лечение больных проводят с учетом верхнечелюстного комплекса и эстетических и морфологических изменений лицевого скелета в целом, а также категории лица каждой группы больных.

Известно, что при COVID-19 происходят значительные изменения в соединениях иммунных клеток, и они характеризуются снижением общего состава Т-лимфоцитов [215; 217-2216]. Гуморальный иммунный статус также характеризуется дисиммуноглобулинемией. Давно известно, что sIgA на слизистых оболочках имеет решающее значение в борьбе с вирусами, попадающими в организм через слизистые оболочки [99; 10972-10979 б]. Соответственно, уровень IgA ротовой секреции изучался сравнительно в контрольной группе с целью оценки развития иммунного ответа против SARS-CoV-2 слизистой оболочки полости рта.

Таблица 4

Встречаемость различных уровней sIgA в слюне при COVID-19 (n = 105)

Общее количество пациентов, n = 105		уровень sIgA	p
n%	21 (20%)	> 2,0	<0,001
	22 (21%)	0,8-2,0	
	62 (59%)	<0,8	

Примечание. sIgA - секреторный иммуноглобулин А.

Значение IgA в слюне. Статистически значимое повышение уровня IgA в слизистой оболочке полости рта выявлено у 73/105 (69,5%) пациентов с COVID-19 по сравнению с данными результатами контрольной группы (p=0,004). Согласно полученным данным, очень высокие концентрации sIgA (>2,0) выявлены у 21 из 105 больных (20,0%), а промежуточные значения sIgA зафиксированы у 22 из 105 больных (21,0%) (0,8-2,0%), пороговое значение sIgA (<0,8) или отсутствие sIgA наблюдалось у 62 (59,0%) из 106 пациентов (p = 0,004). Особое внимание уделялось степени воспалительной реакции

слизистой оболочки полости рта у больных в малых группах с различным клиническим течением заболевания (см. табл. 4).

Особо следует отметить легкое течение COVID-19 у 21/105 лиц (20,0%) со статистически высоким титром sIgA, что свидетельствует о концентрации sIgA в слюне и тяжести клинического течения заболевания ($r=-0,474$); 95% ДИ-0,546-0,034; $r = 0,004$) свидетельствует о наличии обратной корреляции (см. табл. 5).

Таблица 5

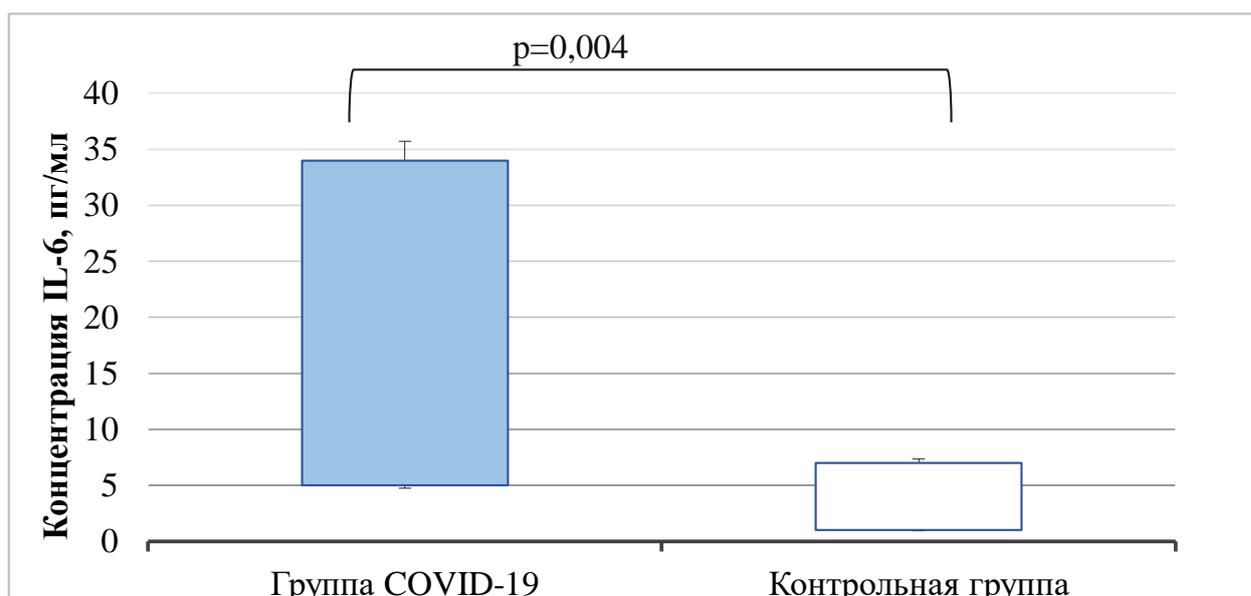
Корреляция между тяжестью течения COVID-19 и уровнем sIgA в слюне (n = 105)

Индикатор		уровень sIgA	95% П
Весовая категория COVID-19	<i>p</i>	-0,474	-0,546-0,034
	<i>n</i>	0,004	
	<i>n</i>	105	

Примечание. sIgA - секретор иммуноглобулина А; П - доверительный интервал.

Значение симптомов воспалительной реакции. Учитывая, что воспалительная реакция, известная как «цитокиновая буря», указывает на тяжелое течение COVID-19, был изучен выброс противовоспалительных цитокинов в ротовой полости. В частности, были проанализированы значения четырех основных цитокинов/хемокинов, обнаруженных в крови пациентов с COVID-19: IL-6, IL-17 и TNF- α .

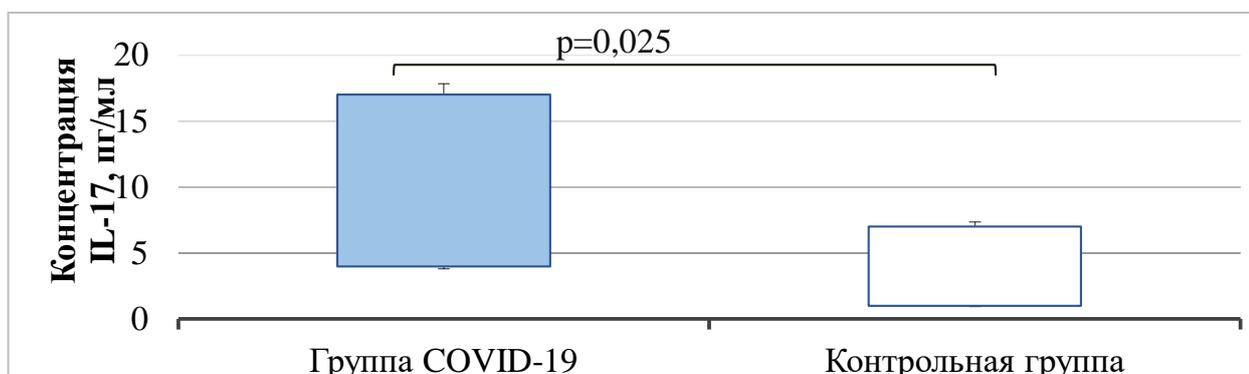
Результаты показали, что значение IL-6 ($p=0,004$) у пациентов с COVID-19 было значительно выше по сравнению с такими данными в контрольной группе (см. рис. 3).



Примечание. ИЛ-6 - интерлейкин-6.

Рисунок 3. Концентрации интерлейкина-6 (пг/мл) в полости рта у пациентов с COVID-19 и контрольной группы

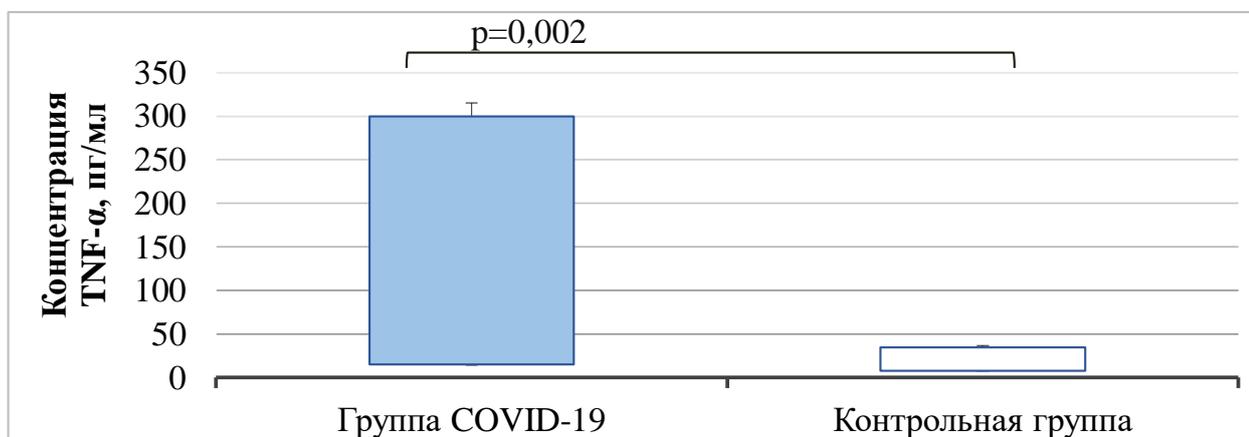
Также у пациентов с COVID-19 отмечено статистически более высокое количество IL-17 по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (см. рис. 4).



Примечание. ИЛ-17 - интерлейкин-17.

Рис. 4. Концентрации интерлейкина-17 (пг/мл) в полости рта у пациентов с COVID-19 и контрольной группы

Кроме того, была обнаружена статистически значимая разница в концентрации TNF- α у пациентов с COVID-19 и контрольной группы ($p = 0,002$), что свидетельствует о том, что у пациентов с COVID-19 была относительно более выражена воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта. ($r = 0,105$) (см. рис. 5).



Примечание. TNF- α -фактор некроза опухоли.

Рис. 5. Концентрации TNF- α (пг/мл) в полости рта у пациентов с COVID-19 и контрольной группы

Было показано, что цитокиновая воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта прямо коррелирует с нарушением микрофлоры полости рта, что свидетельствует о важной прогностической роли дисбиоза полости рта в развитии тяжелого течения заболевания COVID-19. ($r = 0,522$; 95% ДИ - 0,323-0,721; $p = 0,002$) ($p < 0,01$) (см. табл. 6).

Таблица 6

Корреляция между воспалительной реакцией слизистой ткани и нарушением микрофлоры полости рта

Индикатор		Нарушения микрофлоры полости рта	95% П
Цитокиновый воспалительный ответ	r	0,522	0,323-0,721
	n	0,002	
	N	105	

Результаты исследования позволили разработать алгоритм прогнозирования клинического течения COVID-19 и периода выздоровления от этого заболевания на основании исходного состояния полости рта. Следует отметить, что удовлетворительное состояние здоровья полости рта (шкала 15-23) при COVID-19 может свидетельствовать о легком или тяжелом течении заболевания, что требует особого внимания к данной категории пациентов, чтобы их клиническое состояние не достигло тяжелого уровня..

ВЫВОД

По результатам защиты докторской диссертации (PhD) на тему «Показатели мукоза-ассоциированной лимфоидной ткани полости рта при COVID-19 (SARS-CoV-2)-19» были сформированы следующие выводы:

1. По данным ретроспективного анализа, поражение слизистой оболочки полости рта при COVID-19 имело место у 91 пациента (86,6%). К числу наиболее регистрировались общие проявления поражений полости рта.

2. Статистически высокий уровень титра sIgA выявлен у больных с легким течением заболевания, что свидетельствует об обратной зависимости между концентрацией sIgA в слюне и тяжестью клинического течения заболевания ($r = - 0,474$; 95% ИИ- 0,546-0,034; $p = 0,004$). Величина IL-6, IL-17, TNF- α в крови больных COVID-19 была статистически выше, чем у контрольной группы ($p=0,004$; $p=0,025$; $p=0,002$), что означает, что полости рта пациентов с COVID-19 подчеркивает, что воспалительная реакция слизистой ткани относительно выражена.

3. Цитокиновый воспалительный ответ полости рта прямо коррелирует с нарушением микрофлоры полости рта, что играет важную прогностическую роль в развитии тяжелого течения COVID-19 дисбиоза полости рта ($r = 0,522$; 95% ДИ - 0,323-0,721; $p = 0,002$) ($p < 0,01$).

4. Клиническое выздоровление пациентов с легким течением COVID-19 на 2-й неделе (71,2%) по сравнению с пациентами с тяжелым течением заболевания (8,3%) ($p < 0,001$) в результате реализации программы, направленной на улучшение стоматологической помощи больным COVID-19 в 7 раз больше, клиническое выздоровление наступило у 19,0% больных в легкой группе COVID-19 через 4 недели наблюдения по сравнению с 41,6% ($r < 0,001$) в тяжелой группе больных.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT
SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

AKHROROVA MALIKA SHAVKATOVNA

**INDICATORS OF MUCOSAL-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE
ORAL CAVITY WITH COVID-19 (SARS-CoV-2)**

14.00.21 – Dentistry

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON
MEDICAL SCIENCES**

Samarkand – 2022

The topic of the dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2020.4.PhD/Tib1549.

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

The dissertation abstract is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Academic Council (www.sammi.uz) and on the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Rizaev Jasur Alimdljanovich**
doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Shakovets Natalia Vyacheslavovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor (Belarus)

Yuldashev Abduazim Abduvalievich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Kazakh National Medical University named after S. J. Asfendiyarov**

The defense of the dissertation will take place at a meeting of the Academic Council at the Samarkand State Medical University DSc.04/05.06.2020.Tib.102.02 in 2022 "___" _____ hours _____. (Address: Samarkand, Amir Temur str., 18 Tel./fax: (+99866) 233-07-66; fax 6623775 (366); e-mail: olimprorektor@sammi.uz)

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Samarkand State Medical University (registered under the number _____). Address: 140100, Samarkand, Amir Temur street, 18. Tel./fax: (+99866) 233-07-66; fax 6623775 (366)

The dissertation abstract was distributed on _____ 2022.
(Registration Protocol No. ____ dated 2022 "___" _____).

G.U. Lutfullaev

Deputy chairman of the academic council, doctor of medical sciences, associate professor

G.U. Samieva

Scientific secretary of the academic council, doctor of medical sciences, associate professor

K.E. Shomurodov

Chairman of the scientific seminar at the academic council for the awarding of academic degrees, doctor of medical sciences, associate professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work improving dental care by studying the immunity of the oral mucosa in patients with COVID-19 involves the development of a set of measures aimed at concentrating treatment and prevention.

The object of research selected 105 patients were treated from the distribution center of the Samarkand Regional Infectious Diseases Hospital from June 2021 to October 2021.

The scientific novelty of the research is:

Patients with COVID-19 were based on specific clinical and immunological aspects of oral mucosal-associated lymphoid tissue;

A correlation was found between the period of clinical recovery after COVID-19 and the initial state of health of the oral mucosa and the clinical course of the disease;

A correlation was found between the titer of secretory immunoglobulin A in the saliva of patients with COVID-19 and the clinical course of COVID-19 disease;

In patients with Covid-19, the basis is a violation of the microflora of the oral cavity due to an increase in the concentration of cytokine indicators of general and local IL-6, IL-17, TNF- α .

Implementation of research results. Based on the results of a study to determine the clinical and immunological features of lymphoid tissue associated with the oral mucosa in COVID-19:

"Algorithm for the diagnosis and treatment of oral complications in COVID-19" (Handbook of the Ministry of Health No. 8 n-z / 548 of December 13, 2021) timely identification of patients with a clinical form and improvement of conservative treatment of patients based on the clinical form of the disease;

An "Electronic program for studying the clinical manifestations of lesions of the oral mucosa in the acute and post-infectious stages of COVID-19" (No. DGU 12072; June 29, 2021) has been developed. This program allows you to identify various lesions of the oral mucosa in the early stages of the disease;

The scientific results obtained in the treatment of patients with this pathology were applied in the practice of the Samarkand Regional Dental Polyclinic and the State Unitary Enterprise "Dental Polyclinic No. 1" in Tashkent (Reference of the Ministry of Health No. 8 n-z/548). December 13, 2021).

The application of the proposed recommendations, taking into account the developed diagnostic algorithm, made it possible to differentiate various clinical lesions, clinical forms and course of the oral mucosa in patients with COVID-19 in the first days of the disease, which contributed to the rational organization of conservative treatment. treatment taking into account the clinical forms of the disease, and also reduced the incidence of complications of COVID-19 from 70.4% to 2.5% and reduced mortality.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusion and the list of references. The total volume of the dissertation is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Ахророва М.Ш., Ризаев Ж.А., Особенности поражением полости рта при инфекции SARS-CoV-2// STOMATOLOGIYA. Ташкент, 2021, № 2, (83) (14.00.00).
2. Ахророва М.Ш. Indicators of mucosal-associated lymphoid tissue oral cavity with COVID-19 (SARS-CoV-2) // Texas Journal of Medical Science International Journal Volume 4– С 69-71 (14.00.00).
3. Ахророва М.Ш., Ризаев Ж.А. Морфологические изменения слизистой оболочки полости рта у больных COVID-19// “Журнал теоретической и клинической медицины”, №2, 2022 г.С 103-107 (14.00.00).
4. Ахророва М.Ш., Ризаев Ж.А. Хазратов А.И. Covid-19 klinik darajalarining kechishiga qarab og'iz bo'shlig'i shilliq qavati o`zgarishlari // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. Самарканд, №1 2022 г. С 27-32
5. Ахророва М.Ш., Ризаев Ж.А. Хазратов А.И. Morphological Changes in the Oral Mucous Membrane in Patients with COVID-19 // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2022, 12(5): 466-470
6. Ахророва М.Ш., Ризаев Ж.А. Проявления поражения полости рта при инфекции SARS-CoV-2// Медицина и образование С. Петербург 2022, №2 (8) С 96-100

II бўлим (II часть; part II)

1. Ризаев Ж.А., Ахророва М.Ш., Абдуллаев А.С., «Covid-19 dan keyin og'iz bo'shlig'i asoratlarini tashxislash va davolash algoritmi»: Методическая рекомендация. – Ташкент, 2021. 25- с.
2. Ризаев Ж.А., Ахророва М.Ш., Абдуллаев А.С., «Covid-19 dan keyin og'iz bo'shlig'i patologiyasida komorbid holatini baholash mezonlari»: Методическая рекомендация. Тагкент, 2021. 20-с.
3. Ахророва М.Ш., COVID-19 ning o'tkir va postinfeksion davrida og'iz bo'shlig'i shilliq qavati zararlanishining klinik ko'rinishlarini o'rganish dasturi // Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан DGU 2021 2183 Ташкент 29.06.2021
4. Ахророва М.Ш., Ризаев Ж.А. COVID-19: взгляд на иммунологические аспекты слизистой полости рта // «Современные технологии медицинском образовании» посвященный 100-летию Белорусского государственного медицинского университета, Минск 13-17 декабрь 2021
5. Ахророва М.Ш., Ризаев Ж.А. Иммунологические аспекты слизистой полости рта при COVID-19 // «Актуальные аспекты медицинской деятельности» международной научно-практической конференции Киров-Самарканд 2021, 21 июнь
6. Axrorova M.Sh., Covid-19 views on immunological aspects of the oral mucosa// XXVII international correspondence scientific specialized conference «international scientific review of the problems of natural sciences and medicine» (Boston. USA. february 27-28, 2022)
7. Axrorova M.Sh., Immunological aspects of the oral mucosa // LXXV international correspondence scientific and practical conference «European research: innovation in science, education and technology» March 16-17, 2022 London, United Kingdom

Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA” 140100.

г. Самарканд, ул. Мирзо Улугбек, 3.

Подписано в печать 30.08.2022 Формат 60x84^{1/16}.

Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 2,79

Тираж: 60 экз. Заказ № 59-2022

Тел/факс: +998 93 199-82-72. e-mail: sarvarmexrojbaraka@gmail.com

