

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.28.12.2017.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАБИБОВА НАЗИРА НАСУЛЛОЕВНА

**СУРУНКАЛИ ҚАЙТАЛАНУВЧИ АФТОЗЛИ СТОМАТИТДА
ПАТОГЕНЕТИК ДАВОЛАШ УСУЛИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.21 – Стоматология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Хабибова Назира Насуллоевна

Сурункали қайталанувчи афтозли стоматитда патогенетик
даволаш усулини ишлаб чиқиш..... 3

Хабибова Назира Насуллоевна

Разработка патогенетической терапии при
рецидивирующем афтозном стоматите..... 29

Khabibova Nazira Nasulloevna

Development of pathogenetic therapy for recurrent
aphthous stomatitis..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.28.12.2017.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАБИБОВА НАЗИРА НАСУЛЛОЕВНА

**СУРУНКАЛИ ҚАЙТАЛАНУВЧИ АФТОЗЛИ СТОМАТИТДА
ПАТОГЕНЕТИК ДАВОЛАШ УСУЛИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.21 – Стоматология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Докторлик диссертацияси мавзуси (DSc) Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2017.3.DSc/Tib255 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институти ва Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tsdі.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим портали (www.ziyonet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Хабиров Нигмон Лукмонович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Серпил Караогланоглу
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Туркия)

Гулямов Суръат Саидвалиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сабирова Рихси Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Пирогов номидаги ФГБОУ ВО РНИМУ (Россия)

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат стоматология институти ҳузуридаги DSc 28.12.2017.Tib.59.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____ соат __ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100047, Тошкент ш, Яшнобод тумани, Махтумқули кўчаси, 103. Тел/факс: +998 (71)-230-20-65, e-mail: tsdi2016@mail.ru).

Докторлик диссертацияси билан (DSc) Тошкент давлат стоматология институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100047, Тошкент ш, Яшнобод тумани, Махтумқули кўчаси, 103. (Тел/факс: (+99871)-230-20-65).

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2019 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ж.А. Ризаев

Фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Л.Э. Хасанова

Фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

О.Е. Бекжанова

Фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик диссертасияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Замоनावий ижтимоий ва тиббий тадқиқотлар гувоҳлик беришича, инсон саломатлигида сўнгги ўн йилликда салбий тенденциялар сақланиб қолмоқда. Қайталанувчи афтоз стоматитнинг (ҚАС) кенг миқёсда тарқалганлиги, бу касалликнинг учраш даражаси эса 35,5% дан 60% гача ташкил қилади¹. Мамлакатимизда ва хорижда кўплаб тадқиқотлар олиб борилаётганига қарамай, ҚАС этиологияси ва патогенези охиригача аниқланмай қолмоқда. Ҳозирги вақтда «... аҳоли орасида қайталанувчи афтоз стоматитнинг тарқалишини 20% дан 60% гача сезиларли даражада ошиши...»² амалий стоматологиянинг жиддий муаммоси ҳисобланади. Сўнгги 15 йил ичида «...дунё олимлари томонидан ҚАС этиопатогенези, унинг тарқалганлиги, интенсив кечишини ўрганиш бўйича кўп тадқиқотлар олиб борилган ва ушбу касалликни даволаш бўйича турли усуллар таклиф этилган...»³. Бироқ, ушбу касалликнинг ривожланишига қайси омиллар таъсир кўрсатиши ва ҚАС патогенезида қайси омил асосий ўринни эгаллаши тўла аниқланмаган. Шунинг учун ҚАС этиопатогенезига бағишланган кўплаб тадқиқотлар мавжудлигига қарамай, ушбу патологияни ўрганишнинг кўшимча усули ишлаб чиқилмаган. Бундан ташқари, тадқиқот натижаларини талқин қилишда муайян зиддиятлар мавжудлиги муаммонинг долзарблигини белгилайди.

Жаҳонда қайталанувчи афтозли стоматитни даволаш усулини ишлаб чиқишга қаратилган бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, шу жумладан, қайталанувчи афтоз стоматитни шаклланиши ва тизимли яллиғланиш механизмларига асосланган янги патологик механизмларни асослаш, шунингдек, клиник кечишини аниқлашда стоматологик ва соматик патологияларни баҳолаш орқали ҚАСни прогнозлаш. Ушбу касаллик ривожланиш динамикасида унинг даражаси, протеолиз жараёни фаоллигини баҳолаш, адгезия молекулалари концентрацияси, липопероксикация, цитокинлар баланси, оғиз суюқлиги ва қон зардобида аллергия юктамаларни баҳолаш ҳамда ҚАСнинг иммунологик, биокимёвий ва аллергия механизмларини ҳисобга олган ҳолда патогенетик комплекс даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш тизимини такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, турли омиллар таъсирида юзага келадиган самарали ташхислаш орқали уларнинг тарқалишини камайтириш муҳим вазифалардан бири ҳисобланади «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек,

¹ ЖССТ маълумоти, 2014 йил

² Анисимова И.В., Нагаева М.О. Анализ структуры заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ по обращениям пациентов в ГКСП №1 г. Омска // Материалы симпозиума «Инновационные технологии в стоматологии». - Омск, 2017. - С.51-54.

³ Борисова Э.Г., Никитина Е.А. Методика диагностики и лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита с использованием низкоинтенсивного светодиодного излучения // Вестник «Биомедицина и социология». - 2018. -Том 3 [4]. - С.29-32.

тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»⁴ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар сурункали ҚАС да патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқишни такомиллаштириш орқали касалликлар асоратлари ва унинг хуружини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари 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», 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи⁵. Сурункали ҚАС да патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, University of California University Miami National Institutes of Health, University of Illinois, National Institute of Allergy and Infectious Disease, Bethesda, Maryland (АҚШ), University of Naples (Италия), Hokkaido University (Япония), University of Sichuan, Peking University (Хитой), University Caxias Do Sul, University of Sao Paulo (Бразилия), University of Helsinki (Финляндия), University of Western Australia (Австралия), National University Seoul (Жанубий Корея), Yokohama City University (Япония); Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Dammam, Kingdom of Saudi Arabia (Саудия Арабистони) ва Тошкент давлат стоматология институти (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Сурункали ҚАС да патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқиш бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

⁵ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.universityofcalifornia.edu, www.miami.edu, www.uillinois.edu, www.niaid.nih.gov, www.buc.edu, www.umd.edu, www.unina.it, www.hokudai.ac.jp, www.scu.edu.cn, www.pku.edu.cn, www.ucs.br, www.usp.br, www.helsinki.fi, www.uwa.edu.au, www.snu.ac.kr, www.yokohama-cu.ac.jp, www.iau.edu.sa, www.ksu.edu.sa, www.tsdi.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

оширилмоқда, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: ҚАС ривожланишида ошқозон ичак тизими ва унинг яра касалликлари, овқат маҳсулотлари таркиби, иммунитет пасайиши ва *Helicobacter pylori* муҳим омил эканлиги исботланган (Universidade Federal de Minas Gerais); ҚАС ривожланишида организмдаги Д витамини, фолий кислотаси ва витаминларнинг етишмаслиги натижасида касалликнинг кескин ошиши исботланган (University of Sharjah, Бирлашган Араб Амирлиги); Бехчет синдроми ва ичак ДНК-вирусининг ҚАС ривожланишидаги тутган ўрни ҳам исботланган (University Hospital of Copenhagen, Дания); лейкоцитлар антигенларининг оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати (ОБШҚ) касалликлари ривожланишидаги полиморфизми исботланган (University Caxias Do Sul, Бразилия); замбуруғли касалликларнинг ривожланишида оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати IL-17A, IL-17F ва IL-17AF цитокинларининг ўрни ва аҳамияти исботланган (National Institute of Allergy and Infectious Disease, University Bethesda, Maryland, АҚШ); оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг турли яллиғланиш касалликлари ва ҚАС ни даволашда EUG-NE-Gel самарадорлиги асосланган (University of Illinois АҚШ, Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Dammam, Kingdom of Saudi Arabia, Саудия Арабистони); ОБШҚдаги микроскопик текширишлар асосида эпителиал хужайралар пролиферацияси ва P53 нинг ижобий реакцияси исботланган (Aichi-Gakuin University, Япония); ОБШҚнинг зарарланишини, ҚАС ривожланиши, ташхислаш ва даволаш самарадорлигининг пасайиши оғиз бўшлиғи тизимли касалликлари ривожланишига олиб келиши исботланган (Peking University, Хитой); турли полиэтиологик касалликларни даволаш тизимининг пасайиши, турли даражадаги ошқозон ичак тизими касалликлари, чекиш, овқатланиш тартибининг бузилиши ҚАС касаллигининг ривожланишга мойиллигининг ошиши даражаси исботланган (University of Seoul, Жанубий Корея); иммунофлюоресценция усули билан ОБШҚ дори воситаларисиз даволаш усуллари оптималлаштирилган (University of Hokkaido, Япония); сурункали ҚАСда патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқиш такомиллаштирилган (Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон).

Дунёда сурункали ҚАСда патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқишни такомиллаштириш бўйича устувор йўналишларда қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда: касалликнинг шаклланиш механизмлари, тизимли яллиғланиш яшовчанлиги асосида ҚАС ривожланишининг янги патологик механизмларини аниқлаш; оғиз бўшлиғини химоя қилишнинг ўзига хос бўлмаган омиллари, клиник кечиши даражаси шаклланишида соматик патологияда ҚАС прогнозини белгилаш; ҚАС ривожланиш динамикасида протеолиз жараёни фаоллигини асослаш; адгезия молекулаларининг концентрацияси, липопероксикация, цитокинлар баланси, оғиз суяқлиги ва кон зардобда аллергик ҳолатни аниқлашни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги ўн йилликда ҚАСни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш муаммоси хорижий ва маҳаллий олимларнинг диққат марказида турибди (Беличенко Ю.Н., 2004; Аكوпова Л.В., 2015; Борисова Е.Г., 2018; Зайнелова А.А., 2018). Касаллик даражаси

ошиши биринчи навбатда атроф-муҳит омилларнинг салбий таъсири ва бактериал инфекцияларга қарши дори воситалари белгиланган муддат ортиқча қабул қилиниши ҳисобига амалга оширилиши сабаб бўлмоқда (Булкина Н.В., 2012; Вахрушина Е.В., 2012; Андрианова И.И., 2016; Васенёв Е.Е., 2016; Анисимова И.В., 2017). Ҳозирги вақтда касаллик патогенези, этиологияси, ҚАС га чалинган беморларни ташхислаш ва даволашнинг ўзига хос усулини ўрганишга бағишланган кенг кўламли маълумотлар тўпланган. Уларда замонавий таснифлар ва касалликнинг турли клиник шакллари тасвирланган, ёндош патологиялар ривожланишининг янги механизмлари асосланган, локал ва тизимли даражада организм иммун ўзгаришининг роли исботланган, маҳаллий эрозия-яра пайдо бўлишининг оғир даражаси ҳамда иммунологик бузилишда оғиз бўшлиғи ва ичаклар дисбиотик ўзгаришининг патогенетик роли асосланган (Спицина В.И., 2006; Старикова И.В. ва ҳаммуал., 2017; Волосовець Т.М. ва ҳаммуал., 2018). ҚАС клиник кечиши даражасининг тизимли патология ривожланиши, локал ва тизимли сохта аллергик босқич, иммунологик, липопероксикацион жараёнлар, адгезия молекулалари миқдори ва протеолиз фаоллиги билан боғлиқлигини ўрганиш нафақат уларнинг патология шаклланишидаги ролини баҳолаш, балки шифокорларнинг даволашни тайинлашда патология ривожланишидаги тизимли жараёнлар роли ва уларнинг баҳоси муҳимлигига эътиборини қаратишга имкон беради (Алиев З.У., 2017; Torgerson R.R. et al., 2017).

Ўзбекистонда тери кандидозини ташхислаш, даволаш ва реабилитацияни такомиллаштириш билан боғлиқ бўлган қатор илмий-тадқиқот ишлари олиб борилган. Сурункали гепатит В касаллиги бор беморларда оғиз бўшлиғи аъзолари касалликлари истиқболини белгилаш, профилактика ва даволаш тизими такомиллаштирилган (Даминова Ш.Б., 2018). Оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватидаги қизил ясси темирлаткини клиник ҳамда патогенетик даволаш тизими механизми ишлаб чиқилган (Шукурова У.А., 2018) ОБШҚ кандидози этиопатогенетик давоси такомиллаштирилган (Юсупалиходжаева С.Х., 2019), бироқ, сурункали ҚАСда патогенетик даволаш усули ишлаб чиқилмаган.

ҚАС ривожланишида кузатиладиган локал ва тизимли иммун-метаболик ҳамда трофик жараёнлар ўзгаришини аниқлаш касаллик патогенезини муҳим локал ва тизимли механизмларини тузатишга асосланган комплекс терапиянинг янги усуллари ишлаб чиқишга асос бўлиб хизмат қилади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан мослиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, 02.2018 DSc.019 «Стоматологик ва жарроҳлик муолажаларига ноинвазив усулларни татбиқ этиш» (2017-2021 йй) мавзуси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: тизимли яллиғланишнинг шаклланиши ва турғунлиги механизмларини коррекциялаш йўли орқали қайталанувчи афтоз стоматитни даволашнинг самарадорлигини ошириш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тизимли яллиғланишнинг шаклланиш механизмлари ва турғунлигини баҳолаш асосида қайталанувчи афтоз стоматит ривожланишининг янги патологик механизмларини баҳолаш;

оғиз бўшлиғини ҳимоя қилишнинг ўзига хос бўлмаган омиллари, клиник кечиши даражаси шаклланишида стоматологик ва соматик патологияни баҳолаш ва қайталанувчи афтоз стоматит истиқболни белгилаш;

қайталанувчи афтоз стоматит ривожланиш динамикасида касаллик даражаси, протеолиз жараёни фаоллигини баҳолаш, адгезия молекулалари концентрацияси, липопероксикация, цитокинлар баланси, оғиз суюқлиги ва қон зардобида аллергия ҳолатларни баҳолаш;

қайталанувчи афтоз стоматитнинг иммунологик, биокимёвий ва аллергия механизмларини ҳисобга олган ҳолда патогенетик комплекс даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш;

таклиф этилган даволаш усули самарадорлигига яқин ва олис муддатли натижаларни ҳисобга олган ҳолда клиник баҳо бериш;

қайталанувчи афтоз стоматит ривожланишининг иммунологик, биохимик ва аллергиялогик патогенетик механизмларини бартараф этишда янги даволаш усулининг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқот объекти сифатида 2014-2018 йиллар давомида 18-59 ёшли Бухоро давлат тиббиёт институти қошидаги стоматология илмий-амалий тиббиёт маркази, Бухоро вилоят стоматология поликлиникасида даволанган ва назорат остига олинган 212 нафар қайталанувчи афтоз стоматит билан касалланган ва 40 нафар соғлом кишилар олинган.

Тадқиқотнинг предмети. ҚАСни ташхислаш мақсадида ва сўлак таркибидаги иммуноглобулинлар sIgA, IgA, IgG, IgM ҳамда цитокинлар миқдорини баҳолаш учун беморлар сўлаги ва қон зардоби материал сифатида олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, биокимёвий, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

қайталанувчи афтоз стоматит билан оғриган беморларда касаллик кечиши даражаси нафақат локал ва тизимли иммун-метаболик ўзгаришларни, балки сохта аллергия реакцияларни ҳам келтириб чиқарадиган коморбид патология тарқалиши билан боғлиқлиги исботланган;

қайталанувчи афтоз стоматит патогенезининг янги концепциясини шакллантириш, касаллик даражаси шаклланишида иммунологик ўзгаришлар, протеолиз ошиши, яллиғланиш олди цитокинемияси, ЛПО маҳсулотларининг ортиши билан бир қаторда адгезия молекулалари ва сохта аллергия ҳолатларнинг муҳим аҳамиятга эгаллиги асосланган;

касаллик кечиши даражасидан келиб чиқиб асосий терапевтик даволаш тизими билан бирга турли фармакологик йўналишлардаги антигистамин дори-воситаларидан танлаб фойдаланишнинг янги даволаш усули ишлаб чиқилган;

касаллик кечишининг оғирлик даражаси ва даволаш самарадорлигининг патогенетик асосланган мезонлари аниқланган бўлиб, улар адгезия

молекулалари, гистамин ва гистаминга қарши фермент – диаминооксидазанинг даражасини ўз ичига олиши кўрсатиб берилган;

қайталанувчи афтоз стоматитни комплекс даволашнинг янги усулини қўллаш орқали олинган натижалар локал (аралаш сўлак) ва тизимли (қон зардоби) даражада баҳоланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

қайталанувчи афтоз стоматитни ташҳислашнинг замонавий усулларини клиник амалиётга жорий қилиш Ўзбекистонда бир қатор скринингли тадқиқотларни олиб боришга имкон берган;

аутоиммун яллиғланиш жараёнида турли тизим ва аъзолар (ошқозон ичак тизими, буйрак, қон томир тизими) зарарланишини батафсил баҳолаш имконини берган;

қайталанувчи афтоз стоматитни ўз вақтида ташҳислаш нафақат беморни тўла даволаш ва асоратларни бартараф этиш, шунингдек, анъанавий даволаш усулининг паст самарадорлигини қайта кўриб чиқиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, иммунологик ва статистик усуллар асосида сурункали қайталанувчи афтоз стоматитда патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқишга ишлов берилганлиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти қуйидагилардан иборат: клиник ва стоматологик тадқиқотларни баҳолаш бўйича билимларни сезиларли даражада бойитиш, овқат ҳазм қилиш касалликларининг турли патологиялари натижалари, сурункали қайталанувчи афтоз стоматитни эрта ташҳислаш, олдини олиш ва даволашнинг патогенетик механизмлари, ИЛ-4 ва ИЛ-10 реакциялари, яллиғланишга қарши цитокинларнинг юқори концентрацияси яллиғланишга қарши медиаторлар патологиясининг ортиши билан тезда пасаяди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, қайталанувчи афтоз стоматитни даволашда умумий ва маҳаллий аҳамиятга эга бўлган даволаш тизимини ишлаб чиқиш, пробиотик, иммуномодулятор ва дезинтоксикацион моддаларнинг самарали тизимини тадбиқ этиш орқали касалликнинг асоратларини камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган даволаш усулини танлаш ҳамда самарадорлигини баҳолаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали қайталанувчи афтозли стоматитда патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Сурункали қайталанувчи афтоз стоматитни комплекс даволашга

пробиотикларни қўшиш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 25 июндаги 8н-р/270-сон маълумотномаси). Мазкур тавсиянома сурункали қайталанувчи афтоз стоматитни комплекс даволашга пробиотикларни қўшиш орқали касалликни самарали даволаш имконини берган;

«Сурункали қайталанувчи стоматит бўлган беморларда оғиз бўшлиғи микрофлораси» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 25 июндаги 8н-р/268-сон маълумотномаси). Мазкур тавсиянома сурункали қайталанувчи стоматитли беморлар оғиз бўшлиғи микрофлорасини баҳолаш орқали сурункали қайталанувчи афтоз стоматит этиопатогенези маълумотларини тақдим этиш имконини берган;

«Сурункали қайталанувчи афтоз стоматитни ташхислаш, дастлабки даволашни башоратлашга янгича ёндашув» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 25 июндаги 8н-р/269-сон маълумотномаси). Мазкур тавсиянома сурункали қайталанувчи афтоз стоматитни ташхислашнинг янги усулини ишлаб чиқиш имонини берган;

сурункали қайталанувчи афтозли стоматитда патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш соҳаси амалиётига, жумладан, ва Бухоро ва Хоразм вилоятлари болалар стоматологик поликлиникаси, Қашқадарё стоматологик поликлиникаси Самарқанд вилояти Тайлоқ тумани стоматологик поликлиникаси, Бухоро вилояти Гиждувон ва Вобкент туманлари стоматологик поликлиникалари клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 19 ноябрдаги 8н-з/201-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши сурункали қайталанувчи афтозли стоматитнинг клиник кечиш даражасини сезиларли пасайтириш ва касалликларга чалинган беморларнинг яшаш сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 5 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этган

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига

мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Қайталанувчи афтоз стоматит этиопатогенези, клиникаси, ташҳиси ва даволашининг замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобда ҚАСнинг кечиши хусусиятлари, таснифи, ташҳислаш усуллари, даволаш ва олдини олишни ўрганиш борасидаги маҳаллий ва хорижий олимларнинг долзарб, замонавий илмий ютуқлари таҳлил қилинган. Патогенетик жиҳатлари, ўрганилаётган патологиянинг шаклланиш жиҳатлари ва ҳал қилиш йўллари келтирилган. Шунингдек, ушбу патологияни ўрганишдаги ечилмаган муаммолар аниқланган.

Тадқиқотнинг «**Тадқиқотнинг материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобда куйидаги йўналишларда комплекс, кўп режали клиник, иммунологик ва биокимёвий тадқиқотлар акс эттирилган: 1 босқич - ҚАС кузатилган беморларнинг клиник таснифи; 2 босқич - кўзғатувчи омиллар мавжудлиги, анамнезининг ўзига хослиги, соматик патология учраш даражаси ҳамда ҚАС ривожланиши ўртасида боғлиқликни баҳолаш; 3 босқич - ҚАС патогенезида номутаносиб қаршилик, сенсibiliзация, цитокин профили, протеолиз, адгезив молекула миқдори бузилиши механизмларини белгилаш; 4 босқич – ҚАС ни даволашнинг янги усулини ишлаб чиқиш ва клиник-биокимёвий баҳолаш.

Беморлар 2014-2018 йиллар мобайнида Бухоро давлат тиббиёт институти стоматология илмий-амалий тиббиёт маркази, Бухоро вилояти стоматология поликлиникасида клиник текширувдан ўтказилган. ҚАСли 18 ёшдан 59 ёшгача бўлган 212 нафар бемор текширилган, ўртача ёш $34,2 \pm 5,8$ йилни ташкил этган, жумладан 54 нафар эркак (25,50%) ва 158 нафар аёл (74,50%); бир хил жинс ва ёшдаги ОБШҚ патологиясиз 40 нафар шахс қиёслаш гуруҳини ташкил этишган.

Патология кечиш даражасини баҳолашда Комилов Х.П. ва Шукурова У.А. томонидан ишлаб чиқилган оғирлик даражаси бўйича ҚАС таснифига риоя қилинган (Тошкент, 2008). Кариес интенсивлиги КПУ индекси ва унинг таркибидаги элементлар ёрдамида аниқланган: П – пломба; К – кариес; У – олинган тишлар. Оғиз бўшлиғи гигиенаси даражаси ОНІ-S соддалаштирилган гигиена индекси бўйича аниқланган (Green J.C., Vermillion J.R.). Пародонт тўқималаридаги яллиғланиш жараёни интенсивлиги ва тарқалганлиги миқдорини аниқлаш учун Parma C. томонидан модификацияланган папилляр-маргинал-альвеоляр (РМА) индексидан фойдаланилган (Shour I., Massler M.).

Леус П.А. (1988) томонидан тақдим этилган комплекс перидонтал индексидан (КПИ) пародонт тўқималари ҳолатини аниқлаш мақсадида фойдаланилган.

ҚАС патогенезида иммунометаболик жараёнларни баҳолаш усуллари: sIgA, IgA, IgG, IgM концентрациясини қаттиқ фазали иммун ферментли таҳлил усули билан иммунноглобулинлар миқдорини аниқлашда реагентлар тўплами ёрдамида аниқланган, протеолиз жараёни ҳолатига

нейтрофил эластаза фаоллиги бўйича баҳо берилган (Доценко В.Л. ва ҳаммуал., 1994). Митохондриянинг ҳазм қилиш қобилияти ҳолати катепсин фаоллиги билан белгиланган (Покровский А.А. ва ҳаммуал 1976.); ўрганилаётган биологик суюқликларнинг умумий протеолитик фаоллиги казеин гидролизи бўйича фотоколориметрик усулда аниқланган (Батаев Ц.Ж., 1970; Вертипрахова В.Г. модификацияси, 2017). Протеаз ингибиторлари фаоллигини аниқлашда а1-протеиназа ингибитори ва а2 макроглобулинни аниқлаш Норитова В.Ф. ва Пасхинова Т.С. усули бўйича (1979) амалга оширилган. ЛПО жараёнлари ҳолати ҳақида БХЛ-10 хемилюминометрида аниқланадиган хемилюминесценция интенсивлиги бўйича муҳокама қилинган; I_{max} ва S ёруғлик йиғиндиси баҳоланган; ЛПО сўнгги маҳсулотлари тўпланиши ҳақида ТБК билан тестда МДА концентрацияси бўйича белгиланган; антиоксидант тизим ҳолати каталаза фаоллиги бўйича баҳоланган (Коронок М.А. ва ҳаммуал., 1988).

Глютатионпероксидаза фаоллиги бўйича тикланган глютатионлар йўқотилишининг ҳажмига кўра сукцинатдегидрогеназа фаоллиги ўрганилган (Старожук П.Г., Старожук А.П., 2004).

Адгезия молекулалари VCAM-I; ICAM-I ва селенин-SP концентрацияси “Bender MedSystems GmbH” (Австрия) реактив тўплами ёрдамида иммунофермент усулда аниқланган.

Неотропиннинг иммунно-метаболик ўзгариши индикатори концентрацияси “Neoptroptin E-Lisa” (IBL Germany) тижорий тўплами ёрдамида аниқланган.

Қонда гистамин миқдорини аниқлаш Климсина Н.В. ва Плитман О.И. бўйича ўтказилган.

Диаминооксидаза фаоллиги Immundiagnostic тест тизими ёрдамида радиофермент таҳлили усули билан аниқланган.

Барча беморларга лидокаин ёки новокаин афт эритмаси билан эрозия-яралари юзага оғриқсизлантирувчи муолажа қилинган, афт юзасидан йирингли-некротик қатламни олиб ташлаш учун протколитик ферментлар аппликация қилинган, оғиз бўшлиғи 1,0%ли водород пероксиди билан чайилган.

Афт юзасига антибактериал таъсирга эга Холисал суртмаси сурилган, эрозия-яралари элементлар эпителизациясини тезлаштириш учун уларнинг юзасига солкосерил дентал адгезив суртма кунига 2-3 мартадан сурилган.

Ўткир яллиғланиш бартараф этилганидан сўнг барча мижозларда оғиз бўшлиғи санацияси, триггер омилларни йўқ қилиш, кариес ва пародонт касаллигини даволаш амалга оширилган.

Соматик патологияни даволаш интернист (терапевт) шифокор билан бирга бажарилган. Барча беморларга гистаминозни келтириб чиқарадиган маҳсулотлардан мустасно парҳез тайинланган, гистаминозни келтириб чиқарадиган дори воситалари бекор қилинган.

Касаллик ривожланиши патогенезини ҳисобга олган ҳолда даволаш ичак биоценозини тиклашга йўналтирилган, витаминотерапия, антиоксидант ва сорбцион терапия, антигистамин ва диаминооксидазани ишлаб чиқаришга кодир дори воситалари билан амалга оширилган (1-жадвалга қаранг).

Қайталанувчи афтоз стоматитнинг турли даражаларида терапия қабул қилиш миқдори ва қайта ўтказиш сони

Даволаш усули, кунлик миқдори	ҚАСли беморлар, даража		
	Енгил	ўртача	оғир
Пробиотик Нарине Форте, 2 ош қошиқдан кунига 2 марта	Йилига 2 марта 4 ҳафтадан	Йилига 4 марта 4 ҳафтадан	6 ой давомида аста секин
Иммуносеф, таблетка 0,5 г кунига 2 марта	2 ҳафта давомида	4 ҳафта давомида	6 ҳафта давомида, йилига 2 марта
Атоксин, 1 пакетча 4,0 г 100 мл сувга овқатдан 1 соат олдин кунига 3 марта	5 кунгача	10 кун	15 кун
Асельфосан, 1 чой қошиқда 200 мл сувга 6 кун 2 маҳалдан	3-5 кун	7-10 кун	15 кун
Эриус, таблетка 5 мг, сироп 0,5 мг/мл кунига 1 марта	5 кун	10 кун	10-15 кун
Фенкарол, таблетка 50 мг кунига 3 марта	-	10 кун	20 кун

Таклиф этилган даволаш усулига кўра беморлар 3 та гуруҳга бўлинган:

1 гуруҳ - қиёслаш гуруҳи, умум қабул қилинган даволашни олган 35 нафар бемор; 2 гуруҳ - асосий гуруҳ, (34 бемор) умум қабул қилинган даволашга қўшимча пробиотикотерапия, иммунитетни тиклаш, антиоксидант ва детоксикацион терапия олишган; 3 гуруҳ - асосий (35 бемор), ушбу гуруҳ беморлари 2 асосий гуруҳ даволанишига қўшимча турли таъсирдаги антигистамин дори воситалари қабул қилишган.

Олинган материалларни статистик ишлашни “Microsoft Office Exel 2015” дастури, шунингдек, “Statistica 6” амалий дастури пакети ёрдамида шахсий компьютерда амалга оширилган.

Диссертациянинг «**Беморларни ташҳислаш алгоритми ва даволашнинг клиник хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобда ҚАСнинг турли даражасидаги беморларнинг клиник тавсифи келтирилган. Тадқиқотнинг биринчи босқичида беморларнинг аксариятида ҚАСнинг енгил кечган ва бу 112 нафар беморни ташкил этган (52,83%); ўртача оғирликдаги беморларнинг улуши бирмунча паст – 82 (38,68%) нафар бемор ва энг кам беморлар ҚАСнинг оғир даражасига эга бўлишган – 18 (8,49%). ОБШҚ патологиясиз қиёсланадиган гендер таркибли 40 нафар бемор таққослаш гуруҳини ташкил этишган.

Касаллик клиник кўринишида қуйидагилар инобатга олинган: умумий интоксикация аломатлари мавжудлиги, организм ҳарорати реакцияси, афтоз элементлар миқдори ва жойлашуви, афтлар ўлчами, оғриқ жадаллиги, шиш ва гиперемия ифодалари, хуружлар тезлиги, умумий аҳвол бузилиши (ланжлик, ҳорғинлик), жойларда лимфаденит, афтоз элементлар эпителизацияси тезлиги. Касалликнинг оғирлик даражаси ошиши билан

барча клиник белгиларнинг ишончли даражада кучайиши юзага келган (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Қайталанувчи афтозли стоматитнинг ўсиши динамикадаги клиник ҳолат

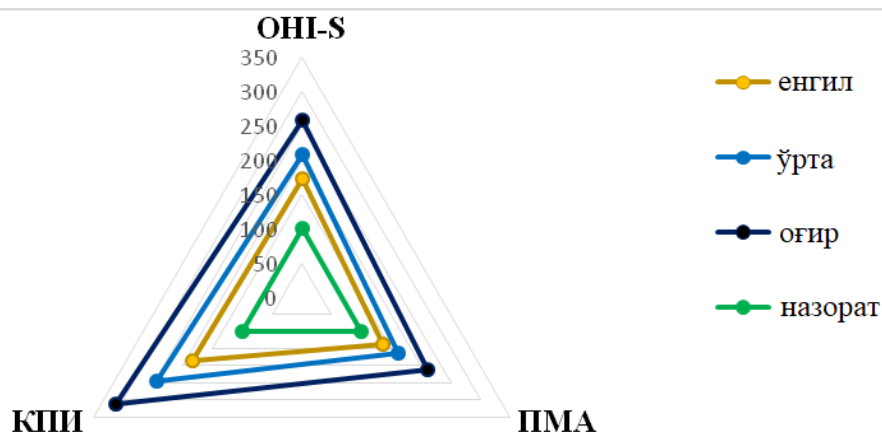
Кўрсаткич	ҚАС кечиши		
	енгил	ўртача	оғир
Ўзини ҳис этиш	0,42±0,02	1,42±0,06*	2,11±0,09*√
Ҳарорат		1,25±0,05*	2,45±0,11*√
Лимфаденит	0,22±0,01	0,92±0,04*	1,92±0,07*√
Жараённинг ОБШҚ га тарқалиши (афтлар миқдори)	0,62±0,03	1,24±0,05*	2,65±0,12*√
Шикастланиш элементлар ўлчами	0,30±0,02	1,30±0,06*	2,45±0,11*√
Оғриқлилик	0,44±0,02	1,42±0,05*	2,75±0,13*√
Шикастланиш элементлари четлари	0,35±0,01	1,10±0,04*	2,50±0,12*√
Шикастланиш элементларининг устки қисмини баҳолаш	0,50±0,02	1,30±0,05*	2,80±0,09*√
Касаллик оғирлик индекси (КОИ)	0,42±0,01	1,32±0,08*	2,45±0,11*√

Эслатма: * - $p \leq 0,05$ енгил кечишига нисбатан; √ - $p \leq 0,05$ касаллик ўртача оғирликда кечишига нисбатан.

Барча клиник белгиларнинг намоён бўлиши касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ бўлиб, бунда интоксикация аломатлари ва $37,7^{\circ}\text{C}$ дан юқори ҳарорат кузатилган; хуружлар сони йилига $4,50 \pm 0,20$; эпителизация вақти $8,02 \pm 0,31$ суткага узайган, бунда афтлар кескин оғриқли бўлган - $8,3 \pm 0,4$ балл.

Батафсил клиник текширишлар шуни кўрсатдики, ҚАС клиник кечиши даражасининг ортиши стоматологик патология тарқалганлиги ва даражаси ошиши билан боғлиқ; даража ошиши билан ишончли тарзда ($P \leq 0,05$) тиш кариеслари интенсивлиги ва пародонтнинг яллиғланиш-деструктив зарарланиши ортган. Кариес интенсивлиги, оғиз бўшлиғи гигиенаси пасайиши ва пародонт зарарланиши интенсивлиги ошишининг белгиланган боғлиқлиги оғиз бўшлиғи патологияси ривожланишини аниқлайдиган сабабни белгилаш заруратини кўрсатган (1-расмга қаранг).

Амалий стоматологияда ҚАС давосида ташхисий текширишлар тўлалиги, тизимли ва локал терапия, шунингдек, мутахассисликлараро ўзаро боғлиқлик таҳлили ўтказилган.



1-расм. ҚАС оғирлиги турлича бўлган беморларда оғиз гигиенаси ва яллиғланувчи-деструктив пародонт шикастланишлари кўрсаткичлари.

Чуқурлаштирилган тиббий тадқиқотлар, клиник-анамнестик ва лаборатория текширувлари маълумотларини ўрганиш ҚАС ривожланиш хавфи ва кечиш даражаси омилларини белгилашга имкон берган. ҚАСли беморларда касаллик даражаси кўзгатувчи омиллар мавжудлигига бевосита боғлиқ. Патология даражаси ошишида қаттиқ чарчаш билан касалликнинг зўрайиши боғлиқлигининг прогрессив ортиши кузатилди: ўртача гуруҳ хажми коэффиценти Пирсон $\chi^2=62,249$; $P\leq 0,001$; стресс билан $\chi^2=50,006,249$; $P\leq 0,001$; соматик касалликлар зўрайиши билан $\chi^2=48,821,249$; $P\leq 0,001$; ЎРК билан оғриган $\chi^2=30,501$; $P\leq 0,001$; парҳездаги хатоликлар $\chi^2=27,024$; $P\leq 0,001$; озиқ-овқат маҳсулотларига алергик реакциялар $\chi^2=37,254,249$; $P\leq 0,001$; ташқи кўзгатувчиларга алергик реакция $\chi^2=20,355$; $P\leq 0,001$; оғиз бўшлиғида турли металлар мавжудлиги $\chi^2=16,717$; $P\leq 0,001$; оғиз бўшлиғида шикастлантувчи омиллар билан $\chi^2=16,717$; $P\leq 0,001$.

Бунда 2 ва 3 та омилларнинг кўшилиши ҳам касаллик даражаси ортиши билан ишончли ошган, мос равишда $\chi^2=34,100$; $P\leq 0,001$ ва $\chi^2=20,221$; $P\leq 0,001$. Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар асосида биз ҚАС ривожланишининг маҳаллий етакчи триггер механизмлари соматик патология ва алергик касалликлар ҳисобланади. Ушбу омилларни аниқлаш касаллик даражасини баҳолаш ва уни прогнозлаш учун муҳимдир.

Қайталанувчи афтозли стоматитнинг ривожланишининг кўп омилли табиати, касалликнинг маҳаллий белгиларининг оғирлик даражаси ва организмнинг муҳим гомеостатистик тизимлари кўрсаткичлари ўртасида ўзаро боғлиқлигининг мавжуд эмаслиги янги ташҳислаш мезонлари ва даволаш усулларини жорий этиш имкониятини чеклайди. Бунда кўплаб адабиёт манбалари ҚАСнинг турли шаклдаги генезининг соматик патология билан патогенетик боғлиқлигини исботлайди. Шунга кўра, изланишда соматик патология тузилиши касаллик кечиши даражаси билан боғлиқлигини батафсил таҳлил қилдик. Комплекс тадқиқотлар натижасида ҚАС даражаси ОИТ касалликлари мавжудлиги билан ($\chi^2=72,482$; $P\leq 0,001$); нафас йўли органи касалликлари билан ($\chi^2=80,133$; $P\leq 0,001$); уrogenитал соҳа

касалликлари билан ($\chi^2=89,352$; $P\leq 0,001$); асаб тизими касалликлари билан ($\chi^2=45,715$; $P\leq 0,001$); аллергологик патология билан ($\chi^2=39,473$; $P\leq 0,001$) боғлиқлиги аниқланган.

ҚАС билан боғлиқ патологияларни ўрганиш унинг касаллик кечиши даражасига таъсири ҳақида хулоса қилиш имконини берган.

Диссертациянинг «**Турли оғирлик даражасидаги қайталанувчи афтоз стоматит билан касалланган беморларда иммун-метабологик ва сохта аллергик ўзгаришлар боғлиқлиги**» деб номланган тўртинчи бобида иммунологик ва биокимёвий тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Шубҳасиз, ҚАС патогенезини ўрганишда ПОЛ ҳолати ва организмнинг антирадикал ҳимояси фаоллигини баҳолаш муҳим ҳисобланади.

Тадқиқотлар натижалари таҳлили ҚАС билан оғирган беморларда маҳаллий ва тизимли даражаларда ОБШҚда патология даражаси ошиши билан ортадиган липопероксикация жараёнларининг оғир даражаси қайд этилади, бу эса оғиз суюқлиги ва қон зардоби хемилюминесценциясининг ёруғлик микдори (S) прогрессив ортиши, эркин-радикал оксидланишнинг максимал интенсивлиги ошиши (I тах) ва липопероксикациянинг сўнгги маҳсулоти - МДА концентрацияси ошиши билан қайд этилган. Қоннинг фибринолитик фаоллиги ишлаб чиқарилиши ва ишлаб чиқарилишининг ортиши антиоксидант тизимлар деб аталадиган антиоксидант ферментлар билан тартибга солинади. Бунда ҚАС даражаси ўсиш динамикасида АОТ ферментлари фаоллиги ҳолатининг таҳлили уларнинг бир хил йўналишда эмаслигини кўрсатган. Патологиянинг енгил кечишида АОТ ферментларининг айнан гипермаҳсулоти касалликнинг нисбатан енгил кечишини таъминлаган.

Сўнгги йилларда тадқиқотчилар ҚАС ривожланишининг локал механизмлари ҳолатига кўпроқ эътибор қаратишмоқда, бунда иммунометаболитик ўзгаришлар, ЛПО-АОТ жараёнлар ҳолати, цитокин профили ва ҳоказолар баҳоланади. Шу билан бирга, ҚАСнинг кўплаб организмнинг патологик жараёнлари билан боғлиқлиги патология ривожланишининг триггер омиллари ва прогрессияси каби локал ва тизимли ўзгаришларни қиёсий баҳолаш заруратини кўрсатади.

ҚАС шубҳасиз иммун компонентли касалликлар сирасига киради, бунда иммунологик бузилишлар муҳим аҳамият касб этади. Цитокинлар хужайралар орасида ўзаро муносабатларни тартибга солувчи иммун реакцияси шаклланишида бевосита иштирок этади, бунда меъёрда маҳаллий ва локал даражада яллиғланиш, яллиғланишга қарши медиатор ишлаб чиқиш орасида баланс қайд этилади.

Таҳлил натижасида, ҚАС клиник кечиши даражаси ошиши маҳаллий ва тизимли даражада иммун реакцияси ФНО- α , ИЛ-1 β ва ИЛ-8В яллиғланиш цитокинлари концентрациялари прогрессив ортиши билан яллиғланиш ва яллиғланишга қарши маркёрлар баланси бузилишига олиб келиши аниқланган. Бунда ҚАС енгил кечган беморларда яллиғланишга қарши маркёрлар гипермаҳсулотига жавобан ИЛ-4 ва ИЛ-10 яллиғланишга қарши цитокинлар концентрацияси ортиши яллиғланишга қарши медиаторлар

концентрацияси патологияси ошиши билан тезда пасайиши кузатилган. Шубҳасиз, гипермаҳсулотли яллиғланиш маркёрлари цитокини дисбаланси ҚАС даражаси ортишидаги муҳим бўғинлардан бири ҳисобланади.

ҚАС ривожланишида тизимли ва локал иммун реакциясини баҳолашда аралаш сўлак ва қон зардоби иммуноглобулинни ўрганиш ҳам муҳим ҳисобланади. Иммуноглобулинларнинг биологик суюқликларда миқдор жиҳатдан учраш таҳлили, ўзгаришларнинг локал ва тизимли даражада синхронлилигини, кўпроқ аралаш сўлакда акс этиши аниқланган. Сезиларли ўзгаришлар sIgA концентрациясини баҳолашда аниқланган, ўзгаришлар даражаси аралаш сўлакда локал ҳолатда касаллик даражаси ошиши билан сезиларли пасайиб, бу эса патологиянинг локал клиник белгилари ва гликопротеин маҳсулотларининг пасайишини кўрсатган, чунки, sIgA ҳимоя, антибактериал таъсири гликопротеинли ОБШҚ комплексида пайдо бўлган. Олиб борилган тадқиқотлар натижаларига кўра, ҚАС клиник кечиши даражасида эпителийнинг адгезив барқарорлиги пасайишига олиб келадиган ва микроорганизмлар адгезиясига ҳамда чуқур катламда пенетрацияга шароит яратадиган sIgA концентрациясининг локал пасайишини аниқлаш муҳим омил ҳисобланади.

ҚАСнинг оғирлик даражаси ортиши, шунингдек, иммун жавоб ва антиинфекция ҳимоясини таъминлайдиган, локал даражада (аралаш сўлак) яққол намоён бўлган IgA, IgM ва IgG концентрациялари пасайиши билан ҳам кузатилган.

Ҳозирги вақтда организмнинг турли патологик жараёнларига протеазанинг муҳим роли ҳақидаги фикрлар ўз тасдиғини топди. Оксиллар модификацияси ва уларнинг емирилиши протеолитик ферментлар иштирокида амалга оширилади. Протеиназалар яллиғланиш даражасини ва муҳим физиологик жараёнлар бошланишини тартибга солади. Бироқ, протеазанинг ҚАС ривожланишидаги роли ҳақида маълумотлар йўқ. Шу билан бирга локал ҳодисалар табиати ва ҚАСнинг кўплаб патологик жараёнлар билан кузатилиши протеолитик жараёнларнинг ҚАС патогенезида иштирокини тахмин қилиш имконини беради.

Тадқиқотлар протеолитик жараёнларнинг касаллик ривожланишида, хусусан, кўпроқ локал даражадаги иштирокини кўрсатган. Нейтрофиллар эластазаси ферментлари фаоллиги бўйича хужайрадан ташқари протеолиз фаоллиги таҳлили протеолизнинг локал ва тизимли даражада фаоллигини аниқлайди. Ферментнинг сўлакда юқори фаоллиги касаллик зўрайган даврида ОБШПда фаол эрозия-яралли жараёнларни акс эттирган. Яраларни энзиматик тозалашда макрофаглар (моноцитлар) катта аҳамиятга эга, у хужайралараро ферментлар, асосан митохондрия ферменти катепсин орқали амалга оширилади. Катепсин фаоллиги фагоцитоз ва некролитик жараёнларни тартибга солади. Катепсин фаоллиги ошиши касаллик даражаси билан синхрон мос келган. Бунда ҚАС даражаси ортиши билан умумий протеологик фаолликнинг муттасил ортиши қайд этилган, бу эса оксиллар емирилиши ва тизимли ҳамда локал яллиғланиш ошишининг чуқурлашишини кўрсатган.

Тўқималар протеолизи протеолиз ингибиторлари назорати остида бўлади. Касаллик энгил кечаётган беморларда $\alpha 1$ -ПТ ва $\alpha 2$ -МГ протеолиз ингибиторлари фаоллиги ошиши қайд этилган, бу антипротеаз тизимлар зўриқиши ва фаоллиги сақланиб қолишидан далолат беради ҳамда клиник жиҳатдан касалликнинг янада “енгил” кечиши билан намоён бўлади. Оғирлик кучайиши протеолиз-антипротеолизнинг протеолиз фаоллашуви билан дисбаланс ҳолати кучайиши ва антипротеол тизимлар фаоллиги пасайиб бориши билан давом этган.

Хужайралараро алоқаларни амалга оширишда муҳим аҳамият касб этувчи адгезия молекулалари маҳаллий ва тизимли яллиғланишнинг муҳим маркёрлари ҳисобланади. Адгезия молекулалари миқдори яллиғланиш реакцияси даражасини, адгезия ва нейтрофиллар экстравазациясини, шунингдек эндотелийнинг шикастланишга жавобан реакцияси, қон тўқималари, эндотелийнинг ўзаро фаолиятини акс эттиради. Шу тариқа, адгезия молекулалари экспрессияси яллиғланиш реакцияси ривожланишида муҳим бўлак ҳисобланади, чунки фаоллаштирилган лейкоцитлар адгезияси адгезия молекулалари даражасига боғлиқ бўлади. Тадқиқотлар натижасида касаллик оғирлиги билан прогрессив ўсувчи организмнинг иккала биологик суюқликларидаги адгезия молекулалари концентрацияси ошиши аниқланган, бу уларнинг ҚАС ривожланишидаги патогенетик ролдан далолат беради. Оғиз суюқлигидаги VCAM, VCAM-1 ва sP селектинлари ошган концентрациялари қон зардобидаги маҳаллий яллиғланиш даражасини акс этади. Замонавий тушунчаларга кўра, ҚАС иммунитетнинг турли бўғинлари реакцияси билан юзага келган иммун воситали касаллик сифатида кўрилади. Шу билан клиник кечиш оғирлиги ва қайталанишларнинг кўплиги хужайравий иммунитет реакциялари билан боғлиқлиги ифодаланган. Неотрептин хужайравий иммунитет моноцитар компоненти фаоллиги маркёри ҳисобланади. Уни аниқлаш хужайравий реакция ҳолатини баҳолаш имконини беради. ҚАСга учраган беморларда патология оғирлиги билан синхронлашган неотрептин фаоллиги ошиши кузатилади.

Клиник нуқтаи назардан ҚАС патогенезида оғиз бўшлиғининг ҳимоя хусусиятларини баҳолаш муҳим аҳамиятга эга, чунки шикастланишнинг муҳим патологик элементлари айнан унда қайд этилади. Шиллиқ пардалар ва ОБШҚ эпителий пластинкаси бутунлигини сақлаб туришда муциннинг (гликопротеинлар) роли муҳим аҳамият касб этади, гликопротеинлар таркиби бузилиши ОБШҚ эпителийларининг ҳимоя хусусиятлари пасайишига олиб келиб, уларнинг осон шикастланишига ва адгезияга йўл очиб беради. Умумий гликопротеинлар концентрацияси ва уларнинг моносахаридлардаги углеводлар таркиби динамикаси шуни кўрсатдики, ҚАСнинг оғирлик даражаси ошиши умумий гликопротеинлар, улар таркибий қисмлари (фукоза, гексозаминлар, сиал кислотаси) концентрациясининг пасайиши оқибатида келиб чиққан.

ОБШҚнинг эрозив-яралли шикастланишлари тананинг турли аъзолари ва тизимлари патологияси мавжудлиги билан боғлиқ. ОБШҚ шикастланишлари ва сурункали доимий яллиғланиш белгилари мавжудлиги бир бирини

тўлдирувчи ва кучайтирувчи “аянчли доира”га бирлиштирилган, бу бир томондан коморбид касалликларнинг ва иккинчи томондан ОБШҚ патологиясининг ривожланишига ва прогрессиясига олиб келади.

Бунда гомеостатик тизимларнинг маҳаллий ва тизимли даражадаги жавоби ҳамда турли жараёнларнинг касалликнинг оғирлик даражасини белгилаши ҚАСни патогенетик даволашда турли ёндашувларни ишлаб чиқишни белгилаб берган.

Гистамин аллергия жараёнларни тартибга солишда муҳим ҳисобланади, шунга кўра яллиғланиш жараёни етакчи бўлган ҚАС патогенезида унинг ролини баҳолаш долзарбдир. Ҳозирги вақтда гистаминнинг организм сохта аллергия реакциялари ривожланишидаги роли исботланган деб қаралади. Сохта аллергия ривожланишининг асосий сабаблари ошқозон-ичак тракти касалликларида гистаминнинг пасайиши ёки кўпайиши ҳисобланади.

Сохта аллергия реакцияларни баҳолашда ҚАСли беморларда организмнинг барча биологик суюқлигида гистамин концентрацияси назоратдаги микдордан ишончли равишда ошиши кузатилгани аниқланди ($P \leq 0,05$). Бунда диаминооксидазининг қарама-қарши таъсир кўрсатувчи концентрацияси патология енгил кечган миждоғларда назорат кўрсаткичидан ошмаган, ҚАСнинг ўртача ва оғир даражаларида паст бўлган. Гистамин бўлиқ хужайралардан ишлаб чиқарилади, гистаминнинг муҳим биологик самараси капиллярларнинг кенгайиши, хужайралараро оралиқ плазмаси импрегнацияси ҳисобига шиш шаклланиши, яллиғланиш реакцияси ривожланишида иштирок этиши ҳисобланади. Диаминооксидаза ичак эпителийси томонидан ишлаб чиқарилади, гистаминнинг ичакдаги ва плазмали парчаланишини таъминлайди, шу тарзда аллергия реакциялар ривожланишининг олдини олади. Шундай қилиб, касалликнинг ўрта ва оғир босқичларида фаол эрозия-ярали зарарланиш босқичида гистамин концентрацияси ошишида диаминооксидазининг қарши таъсир кўрсатувчи ферментининг прогрессив пасайиши кузатилади, бу эса патогенезда аллергия компонент иштирокини кўрсатади.

Диаминооксидазининг паст концентрацияси ичак патологияси ва ошқозон-ичак тракти патологиясида кузатиладиган дисбиотик ўзгаришлар, жигарнинг ичак метаболизми маҳсулотларидан фойдаланишининг пасайиши билан боғлиқ. Олинган натижалар ошқозон-ичак тракти патологиясининг, сохта аллергия ҳолат ривожланиши ва ҚАС даражаси билан патогенетик алоқасини тасдиқлаган ва патогенетик терапия йўллари аниқлаган.

Гистаминнинг ортиқча ҳосил бўлиши ва ДАО қарши таъсир кўрсатувчи ферментининг босими етакчи маркёр томонидан эркин радикал жараёнлар фаоллашуви ҳисобланган даражадаги яллиғланишининг фаоллаштирилишига олиб келган.

Диссертациянинг **«Қайталанувчи афтоз стоматитни даволашнинг турли усуллари самарадорлигини баҳолаш»** деб номланган бешинчи бобида ҚАСни даволашнинг турли усулларидаги биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар динамикаси келтирилган.

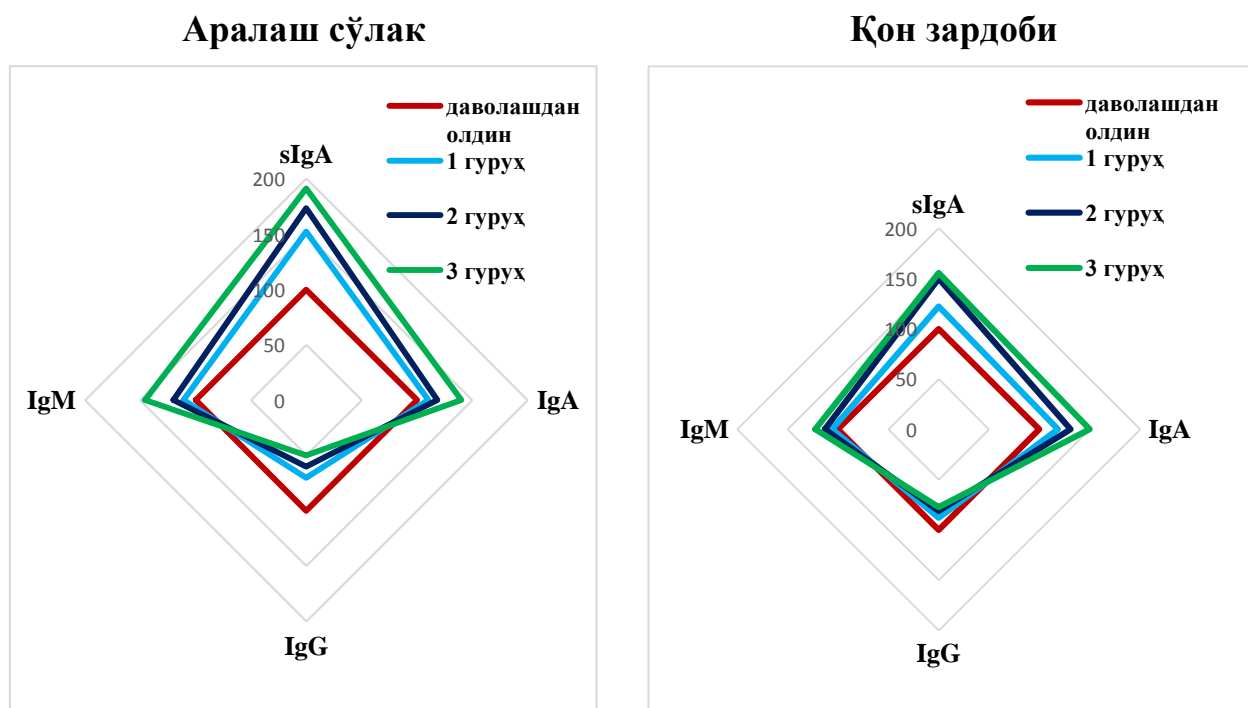
3 - асосий гуруҳ беморларининг аралаш сўлагиди sIgA концентрацияси

91,43%га ($P \leq 0,01$); 2 гуруҳда 73,53% ($P \leq 0,01$) ва 1 гуруҳда 52,5%га пасайган ($P \leq 0,01$). IgAнинг динамикаси мос равишда - 40,0% ($P \leq 0,01$); 18,18% ($P \leq 0,01$) ва 10% ни ($P \geq 0,05$) ташкил этган; IgM эса мос равишда 45,83% ($P \leq 0,01$); 20,0% ($P \leq 0,05$) ва 11,11% ни ($P \geq 0,05$) ташкил этган. Бунда даволашдан сўнг IgG миқдорининг сезиларли пасайиши қуйидагича: 3-гуруҳда 50% ($P \leq 0,05$), 2-гуруҳда 40,0% ва 1-таққослаш гуруҳида 30,0% ни ($P \leq 0,05$) ташкил этган, бу эса сенсibiliзация ҳолатининг сезиларли пасайганини акс эттирган.

Иммуноглобулин миқдорининг қон зардобида ҳам мос равишда нормаллашуви аниқланган. Шундай қилиб, sIgA концентрацияси 3-асосий гуруҳ беморларида 55,56%га ($P \leq 0,01$); 2-гуруҳ беморларида 50,0% га ($P \leq 0,05$), 1-таққослаш гуруҳида эса 22,22% га ошган ($P \leq 0,05$). IgA динамикаси мос равишда 49,73% ($P \leq 0,01$); 30,98% ($P \leq 0,01$) ва 18,28% ни ташкил этган, IgM эса мос равишда 22,35% ($P \leq 0,05$); 13,0% ($P \geq 0,05$) ва 5,62% ни ($P \geq 0,05$) ташкил этган. sIgA, IgM концентрациялари ошиши фонида, IgA, IgG миқдори камайиши аниқланган, бу энг кўп 3-гуруҳда 22,56% га ($P \leq 0,05$); 2-гуруҳда 18,73% ($P \leq 0,05$) ва 1-гуруҳда 18,8% ($P \leq 0,05$) ҳолатда кузатилган.

sIgA концентрацияси тикланиши самарадорлиги 3-асосий гуруҳ аралаш сўлагида таққослаш гуруҳи беморлари натижаларидан 27,05% га кўп, 2-асосий гуруҳдан 16,69% га кўп ошган; IgA мос равишда 75,0% ва 18,18%; IgG 25,0% ва 14,29%, IgM эса мос равишда 9,8% ва 39,63% га кўп ошган.

Ўрганилаётган аралаш сўлакдаги иммуноглобулинларнинг энг оғир динамикаси касаллик кучайиши даврида яллиғланиш ўчоғининг янада фаоллашганини, қон зардобида эса – касалликка тизимли жараёнларни жалб қилинганлигини кўрсатади (2-расмга қаранг).



2- расм. Турли хил даволаш усуллари қўллашда таққосланган гуруҳлардаги иммуноглобулинлар концентрацияси динамикаси, г/л

Барча таққослаш гуруҳидаги беморларга даволаш ЛПО-АОТ жараёнларига ижобий таъсир кўрсатган: ПОЛ маҳсулотлари концентрацияси пасайган ва АОТ ферментлари фаоллиги ошган.

Даволаш натижаларининг таққосий таҳлили максимал ижобий натижа 3-асосий гуруҳда, минимал натижа 1-таққослаш гуруҳида белгиланганлиги аниқланган.

Таъкидлаш лозимки, амалга оширилган даволаш ПОЛ жараёни кўрсаткичларига ва тизимли даражага ижобий таъсир кўрсатган. Шундай қилиб, S катталиги 3-гуруҳ беморларида даволашдан сўнг 46,56%га ($P \leq 0,01$); 2-гуруҳда 29,77%га ($P \leq 0,01$) ва 1-таққослаш гуруҳида 17,57%га пасайган; I тах ва МДА нинг мос равишда пасайиши 44,67% ($P \leq 0,05$); 28,56% ($P \leq 0,05$) ва 19,88% ни ташкил этган ($P \leq 0,05$), шунингдек, 32,67% ($P \leq 0,01$); 20,32% ($P \leq 0,05$) ва 11,04% ($P \leq 0,05$) ташкил этган.

ПОЛ маҳсулотлари концентрациясининг синхрон пасайиши АОТ ферментлари фаоллигининг ошиши билан кузатилган.

Шундай қилиб, аралаш сўлакда каталаза 3-гуруҳ беморларида 73,08%га ($P \leq 0,01$); 2-гуруҳда 39,75%га ва 1-гуруҳда 25,23%га ошган ($P \leq 0,05$); ГП ва СудГнинг динамикаси мос равишда 79,45% ($P \leq 0,01$); 49,05% ($P \leq 0,01$) ва 35,13% ни ($P \leq 0,01$); 119,67% ($P \leq 0,01$), 70,84% ($P \leq 0,01$) ва 38,50% ($P \leq 0,01$) ни ташкил этган.

Даволашдан сўнг қон зардобида каталаза фаоллиги даволашгача бўлган хажмга нисбатан 3-асосий гуруҳда 47,58%га ($P \leq 0,01$); 2-асосий гуруҳда 5,22% га ($P \leq 0,01$) ошган ва 1-таққослаш гуруҳида бу кўпайиш минимал бўлган ва 21,73% ни ($P \leq 0,01$) ташкил этган. АОТ ГП ва СудГ бошқа ферментларининг ўхшаш динамикаси 38,7% ($P \leq 0,01$); 30,68% ($P \leq 0,01$); 14,79% ($P \geq 0,05$) ва 31,61% ($P \leq 0,01$); 8,07% ($P \geq 0,05$); 5,45% ни ($P \geq 0,05$) ташкил этган.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, комплекс даволашга антигистамин дори воситаларини қўшиш (3-асосий гуруҳ) аралаш сўлакда умум қабул қилинган терапияга нисбатан S ёруғлик йиғиндиси бўйича даволаш самарадорлигини 69,79%га; I тах бўйича 75,55%га; МДА бўйича 30,13% га; КТ бўйича 73,05% га; ГП бўйича 79,45% га ва СудГ бўйича 119,67% га оширган; 2-асосий гуруҳда ошиш мос равишда S ёруғлик йиғиндиси бўйича 53,35%; I тах бўйича 51,70%; МДА бўйича 25,17%; КТ бўйича 39,75%; ГП бўйича 49,05% ва СудГ бўйича 70,84% ни ташкил этган.

Худди шундай динамика қон зардобида ҳам қайд этилган, бу эса ҚАС ривожланишида зарарланиш механизмларига тизимли жараёнларни жалб қилинганлигини кўрсатган.

Таъкидлаш жоизки, даволашга қадар гуруҳлар ўртасида VCAV-I, ICAM-I ва SP концентрациясида ишончли фарқ бўлмаган ($P \geq 0,05$), бу эса даволаш усулини таққослаб, баҳолаш имконини берган.

Даволашдан сўнг таҳлил қилинган гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ аниқланган ($P \leq 0,05$). Бунда терапиянинг максимал натижаси 3-асосий гуруҳда қайд этилган ва минимал натижа 1-таққослаш гуруҳида (умум қабул қилинган терапия) белгиланган.

Шундай қилиб, 3-асосий гуруҳ беморларидаги аралаш сўлакда VCAV-I

миқдори 25,18% га ($P \leq 0,05$); ICAM-1 22,85% га ($P \leq 0,05$); SP 33,61% га ($P \leq 0,05$) ошган; 2-асосий гуруҳдаги динамика мос равишда бир неча марта паст бўлган ва 18,68% ($P \geq 0,05$), 14,16% ($P \geq 0,05$) ва 13,04% ни ($P \geq 0,05$) ташкил этган; даволашнинг минимал самарадорлиги стандарт терапия олган 1-қиёсий гуруҳда даволашгача бўлган маълумот билан таққослаганда беморларда VCAM-I миқдори фақат 10,44% ($P \geq 0,05$), ICAM-1 - 8,02% ($P \geq 0,05$) ва SP 9,55% га пасайган ($P \geq 0,05$).

Яллиғланиш ўчоғини йўқотиш ва тизимли яллиғланиш кўрсаткичларига таъсир кўрсатиш тизимли қон айланишида адгезия молекуласи миқдорига ижобий таъсир кўрсатган. Даволашнинг ижобий натижаси 3-асосий гуруҳда максимал бўлган, даволашдан сўнг VCAM-I миқдори 48,47% ($P \leq 0,01$); ICAM-1 66,70% ($P \leq 0,01$) ва SP 64,08% га ($P \leq 0,01$) пасайган. 2-асосий гуруҳда динамика мос равишда 33,38% ($P \leq 0,05$); 52,84% ($P \leq 0,01$) ва 43,56% ни ($p \leq 0,01$) ташкил этган ва 1-қиёсий гуруҳда мос равишда 27,03% ($P \leq 0,05$); 34,13% ($P \leq 0,01$) ва 24,46% ни ($P \leq 0,05$) ташкил этган.

Комплекс даволашга турли йўналишларда антигистамин дори воситаларини қўшиш яллиғланиш пасайишига ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг назорат (соғлом) гуруҳи даражасида ошишига олиб келган. Бунда ФНО- α миқдори даволашгача аралаш сўлакда 70,48% ($p \leq 0,01$); ИЛ-1 β 2,20% ва ИЛ-8 72,66% га ($P \leq 0,01$) нисбатан пасайган; қон зардобиди динамика мос равишда 51,19% ($P \leq 0,01$); 52,25% ($P \leq 0,01$) ва 49,51% ни ($P \leq 0,01$) ташкил этган; яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-10 ошиши аралаш сўлакда 74,48% ($P \leq 0,01$) ва қон зардобиди 67,85% ни ($P \leq 0,01$) ташкил этган.

2-асосий гуруҳда даволаш самарадорлиги 1-таққослаш гуруҳидан аралаш сўлакда ФНО- α бўйича 14,17%; ИЛ-1 β бўйича 7,8%; ИЛ-8 бўйича 9,93%; ИЛ-10 бўйича 22,05% га нисбатан ортган; қон зардобиди ўхшаш динамика кузатилган – мос равишда 11,73%; 15,74%; 18,63% ва 13,83%.

3-асосий гуруҳда даволашнинг қиёсий самарадорлиги сезиларли даражада юқори бўлган ва аралаш сўлакда ФНО- α бўйича 29,95%; ИЛ-1 β бўйича 11,51%; ИЛ-8 бўйича 18,41%; ИЛ-10 бўйича 42,48%; қон зардобиди бўлса мос равишда 20,82%; 25,24%; 29,22%; 34,61%ни ташкил этган.

Бунда цитокин ҳолати нормаллашувининг ўртача умумий самарадорлиги 2-асосий гуруҳда 1-гуруҳдан аралаш сўлакда 17,76%; қон зардобиди 14,98%; 3-асосий гуруҳда мос равишда 25,59% ва 27,478% га ортган.

Даволашгача бўлган нейтрофил эластаза фаоллигининг нисбатан ҳажми 33,33% ($P \leq 0,05$); катепсин-а 19,05% ($p \leq 0,05$); ОПА 38,12% га ($P \leq 0,01$) пасайган; антипротеаза ферментлари фаоллиги эса, аксинча - L1-ПГ 11,11% ($P \leq 0,01$); L2- МГ эса 8,33% га ($P \leq 0,05$) ошган; қон зардобиди динамика 17,81% ($P \leq 0,05$); 22,48% ($P \leq 0,05$); 31,44% ($P \leq 0,05$); 23,19% ($P \leq 0,05$) ва 14,34% ни ($P \geq 0,05$) ташкил этган.

Шундай қилиб, ҚАСни даволашда асосий терапиядан фойдаланиш (1-таққослаш гуруҳи) протеолитик жараёнлар кўрсаткичларининг пасайишига олиб келган, бунда антипротеаза тизими фаоллиги сезиларсиз даражада пасаяди ($P \leq 0,05$), бу эса терапия самарадорлиги етарлича бўлмаслиги, касаллик сақланиб қолиши ва қайталаниш шаклланишига сабаб бўлади.

Асосий терапияга касаллик патогенезининг асосий механизмларига таъсир кўрсатадиган усулларни кўшиш даволаш самарадорлигини тезда оширади.

2-асосий гуруҳда даволашдан сўнг НЭ фаоллиги аралаш сўлакда 50,0% га ($P \leq 0,05$); катепсин 29,69% га ($P \leq 0,05$); ОПА 27,77% га ($P \leq 0,05$) пасайган; қон зардобида динамикада мос равишда 25,68% ($P \leq 0,05$); 33,85% ($P \leq 0,01$) ва 37,88% ни ($P \leq 0,01$) ташкил этган; бунда антипротеолитик ферментлар фаоллиги ҳам ишончли равишда ортган ва аралаш сўлакда L1-ПГ бўйича 27,77% ($P \leq 0,01$); L2-МГ бўйича 16,67% ни ($P \leq 0,05$) ташкил этган; қон зардобида мос равишда 30,08% ($P \leq 0,01$) ва 26,94% ни ($p \leq 0,05$) ташкил этган.

Бунда НЭ фаоллиги аралаш сўлакда 64,71%га ($P \leq 0,01$); катепсин 42,86%га ($P \leq 0,01$); ОПА 61,27% га ($P \leq 0,01$) пасайган; қон зардобида мос равишда 32,43% ($P \leq 0,05$); 43,75% ($P \leq 0,01$) ва 41,15% га ($P \leq 0,01$) пасайган.

Антипротеолитик ферментлар фаоллиги ҳам назорат гуруҳи даражасида ошган: аралаш сўлакда фаоллик α I-ПГ 36,84% га ($P \leq 0,05$) ва 33,33% га; қон зардобида 41,15% га ($P \leq 0,05$) ошган.

Шундай қилиб, 2-асосий гуруҳда протеиназа-ингибиторли тизимлар кўрсаткичларининг нормаллашувининг ўртача умумий самарадорлиги аралаш сўлакда асосий терапия самарадорлигидан 26,82% га ортган; қон зардобида 18,20% га кўпайган; 3-асосий гуруҳда мос равишда ортиш 41,42% ва 31,05% ни ташкил этган.

Диссертациянинг «Қайталанувчи афтоз стоматитни даволашнинг турли усуллари самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш» деб номланган олтинчи бобида ҚАС ривожланишининг сурункали соматик патология билан боғлиқ аниқланган патогенетик механизмлари алоҳида даволаш усуллари таклиф этилган комплекс даволашни тақдим этиш имконини бериши кўрсатилган.

Патология ривожланишини бартараф қилиш ва ҚАС қайталанишини олдини оладиган асосий усул дори воситаларини синчковлик билан танлаш (гистамин ривожланишини кўзғатадиган дориларни чиқариб ташлаш); гистаминозга қодир ёки гистамин, гистаминоз таркибли маҳсулотларни истисно қилиш; пробиотикларни қўллаш орқали ичакнинг меъёрий биотопини тиклаш; витаминотерапия; антиоксидант ва антиэндотоксик терапия; антигистамин дориларни қабул қилиш ва диаминооксидазани ишлаб чиқаришни рағбатлантириш ҳисобланади.

ҚАСли беморларни даволаш учун қуйидаги усуллар қўлланилган:

1. Гистаминоз ривожланишини келтириб чиқарадиган дори воситаларини чиқариб ташлаш (аспирин ва унинг препаратлари, анальгин, метоклопрамид, декстран ва ҳ.к.);

2. Гистамин таркибли маҳсулотларни қабул қилишни тўхтатишга йўналтирилган диетотерапия. Унинг асосий мақсади гистамин ва гистидин таркибли маҳсулотларни - ёнғоқ, цитрус, ананас, шоколад, тухум, қисқичбақа, қаттиқ ва юмшоқ пишлоқ, творог, мол гўшти, товуқ ва қуён гўшти, чўчка жигари, колбасалар, гўшт ва балиқ консерваларини мустасно қилишдан иборат, шунингдек, кунига 3 литргача сув ичиш, буғланган ёки қайнатилган тоза тайёрланган маҳсулотлар билан тез-тез ва кам-камдан овқатланиш.

3. Пробиотикотерапия. Ичак микробиоценозини меъёрлаштириш учун ҳар куни 2-4 ҳафта давомида тақрибида ацидофил лактобактерия Наринэ ТНСининг тирик штаммлари, шунингдек, бифидобактерия Bifidum 791/Баг ва Bifidum Longum штаммлари мавжуд бўлган Нарине форте пробиотик қабул қилиш.

4. Иммуномодуляцияловчи, пробиотик ва антиоксидант таъсирга эга дори воситаси билан даволаш. Иммуносеп пиёз асосида тайёрланган маҳаллий препарат, таркибида Е, С, В1, В2, В9 ва РР витаминлари мавжуд. Пиёз концентрати патоген ва шартли-патоген бактериялар ҳамда кандида замбуруғи деворини бузиш хусусиятига эга, пиёз флавоноидлари ичак патогенези ва пародонопатогенезларга қарши фаол, яққол антиоксидант хусусиятга эга, ичак ва жигар фаолиятини тиклайди.

5. Дезинтоксикацион, антимиқроб ва ярани битказиш таъсирга эга Атоксин энтеросорбенти билан детоксикацион терапия. Дорининг таъсир механизми токсин, аллергенлар, эндотоксинларни бартараф этишга қодирлиги билан боғлиқ, шунингдек, токсинларни йўқ қиладиган, ичак перистальтикасини тиклайдиган, иммун тизими фаолиятини барқарорлаштирадиган Лимфосан фитосорбентини қўллаш.

6. Эриус ва Фенкарол дорилари билан антиаллергик ва антигистамин терапияни амалга ошириш. Эриуснинг терапевтик таъсири механизми гистаминнинг йўғон ҳужайралардан чиқишини бостириш, шунингдек, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13 яллиғланиш цитокинлар гипермаҳсулоти, адгезив молекулалар экспрессияси каби аллергик яллиғланиш самарасига йўналтирилган, бу эса сенсibiliзация пасайишини таъминлайди, капиллярлар ўтказувчанлиги, тўқималар шиши ривожланишини пасайтиради. Фенкарол антигистамин препарат, таъсир механизми гистаминли Н1-рецепторлар ва диаминооксидаза (гистаминаза) ферменти фаоллашишини блоклаши билан акс этади ва бу унинг юқори самарадорлигини изоҳлайди.

ҚАС билан даволанган жами 104 нафар бемор 3 та рандомизацияланган ёш-жинс таркибли гуруҳ бўйича даволаш усулига кўра бўлинди:

1-таққослаш гуруҳи - стандарт асосий даволаш қабул қилган 35 нафар бемор;

2-асосий гуруҳ (34 нафар бемор), асосий терапияга қўшимча патогенетик жиҳатдан даволашга йўналтирилган (гистаминоз ривожланишини келтириб чиқарадиган дорилардан ташқари (аспирин ва унинг препаратлари, анальгин, метоклопрамид, декстран ва хоказо), гистамин таркибли маҳсулотлар қабул қилиш истисно қилинган, Нарине форте пробиотик билан ичак дисбиозини меъёрлаштиришга йўналтирилган диетотерапия: пробиотик ва антиоксидант таъсирга эга дори билан иммуномодуляция қилувчи терапия - Иммуносеп ва Атоксин энтеросорбент билан детоксикацион терапия ўтказилган.

3-асосий гуруҳ (35 нафар бемор) 2-асосий гуруҳ даволашига қўшимча Эриус ва Фенкарол дориларини схема бўйича, ҚАС клиник даражасига мослаштирилган антигистамин терапия қабул қилишган.

Бунда энг яққол даволаш натижаси 3-асосий гуруҳда аниқланган, бир мунча паст самара 2-асосий гуруҳда ва минимал натижа 1-таққослаш

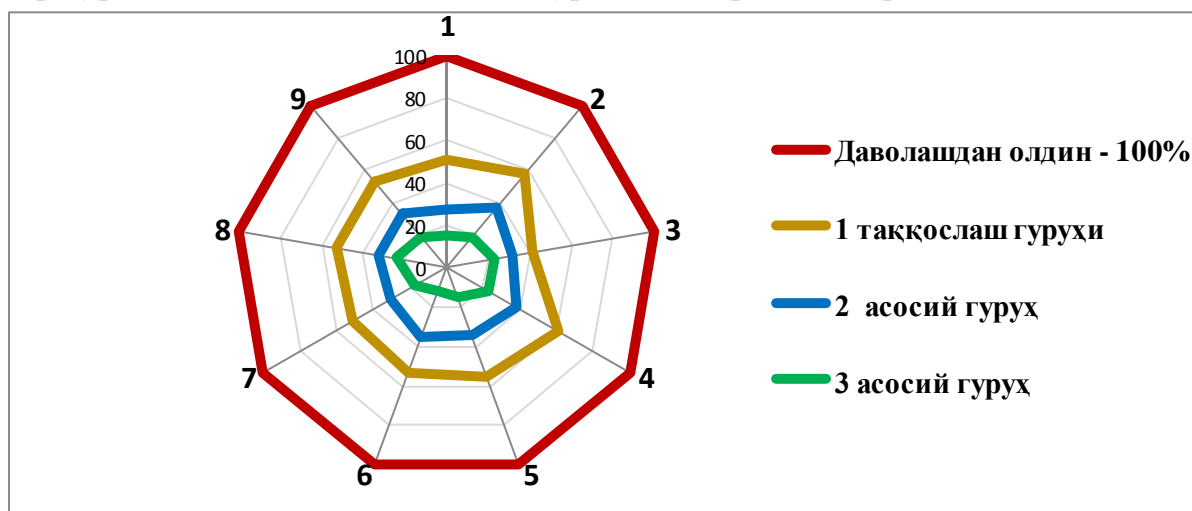
гуруҳида қайд этилган.

Танадаги иккала ўрганилаётган муҳитда ҳам гистамин миқдорининг кўп миқдорда сезиларли пасайиши 3-асосий гуруҳда қайд этилган, пробиотик, антиоксидант, сорбентлар турли таъсир механизмларига эга антигистамин дори воситаларини қабул қилиш билан кўшилган. Шундай қилиб, 3-асосий гуруҳда даволашдан сўнг гистамин миқдори аралаш сўлакда пасайиши қиёслаш гуруҳидан 25,41% га ошган; ДАО ва ЦП ошиши мос равишда 43,74% ва 42,73% ни ташкил этган; қон зардобидида мос равишда 29,74%; 29,12% ва 21,98%.

2-асосий гуруҳдаги мос ўзгаришлар бир неча марта паст бўлган ва аралаш сўлакда гистамин бўйича 12,93%; ДАО бўйича 26,36% ва ЦП бўйича 18,39%; қон зардобидида мос равишда 17,99%; 11,99% ва 13,02% ни ташкил этган.

3-асосий гуруҳда сохта аллергия раекциялар меъёрлашувининг ўртача умумий самарадорлиги 1-қиёсий гуруҳдан аралаш сўлакда 37,29%; қон зардобидида 26,95%; 2-асосий гуруҳдан мос равишда 15,88% ва 14,33% га ортган.

Барча гуруҳлардаги беморларни текшириш натижалари даволашдан сўнг бир турдаги ижобий динамикани кўрсатди (3-расмга қаранг).



1. Аҳвол, 2. Тана ҳарорати, 3. Лимфоаденит, 4. Жараён тарқалганлиги, 5. Элемент ҳажми, 6. Оғриқлилиқ, 7. Элемент четлари тавсифи, 8. Элемент ҳолати, 9. КОИ.

3-расм. Қиёсланаётган гуруҳларда касаллик клиник белгилари ва даражаси динамикасининг қиёсий кўрсаткичлари (даволашгача бўлган натижага нисбатан % да).

Барча қиёслаш гуруҳларида клиник самарадорликни баҳолашда танланган ҚАС даражасини баҳолаш мезонлари интенсивлиги пасайгани кузатилган: умумий аҳвол яхшиланган, тана ҳарорати пасайган, лимфоаденит ҳосил бўлишлари йўқолган. Афталар ўчоғи ҳажми камайган ёки йўқолган, уларнинг ўлчами қисқарган, юза йирингли-некротик қатламдан тозаланган.

Даволашнинг максимал клиник самарадорлиги 3-асосий гуруҳда, минимал 1-қиёсий гуруҳда қайд этилган. Даволаш клиник самарадорлиги қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, патогенетик асосланган терапиянинг ўртача умумий клиник самарадорлиги (2-асосий гуруҳ) стандарт даволашдан (1-гуруҳ) 17,50% га афзал; антигистамин дори воситалари билан патогенетик даволашни кўшиш эса (3-асосий гуруҳ) асосий терапия самарадорлигини

26,73% дан юқорига оширган; даволаниш давомийлиги 1,16 ва 1,30 мартага мос равишда қисқарган.

Клиник нуқтаи назардан, касалликни қайталанувчи генез билан даволаш самарадорлигини баҳолашда қайталаниш хусусиятларини қиёсий таҳлил қилиш аҳамиятли, бу эса узоқ муддатли даволаш самарадорлигининг муҳим хусусияти ҳисобланади. Асосий даволашга патогенетик жиҳатдан йўналтирилган даволаш усуллари қўшиш (2-асосий гуруҳ) гуруҳда қайталаниш частотасининг 1,64 марта пасайишига олиб келган, бунда антигистамин дори воситалари билан патогенетик даволашни қўшиш (3-асосий гуруҳ) қайталаниш частотасини 3,08 мартага қисқартириши аниқланган; қайталаниш частотаси 1 нафар беморда мос равишда 1,36 ва 2,76 мартага қисқарган; қайталаниш орасидаги давр давомийлиги 1,27 ва 1,50 мартага узайган; қайталанишни даволаш муддати 1,34 ва 1,88 мартага қисқарган; улар даражаси эса 1,31 ва 2,86 мартага камайган.

ҚАСли беморларни анъанавий ва ишлаб чиқилган усул билан комплекс даволашнинг умумлаштирилган қиёсий таҳлили ишлаб чиқилган даво схемасининг клиник симптомлар динамикасида ҳам қайталаниш тавсифи бўйича ҳам сезиларли даражада ижобий натижани кўрсатган. Шунингдек, касаллик даражасининг биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлари ижобий динамикасини ҳам таъкидлаш зарур.

ХУЛОСА

«Сурункали қайталанувчи афтозли стоматитда патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқиш» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. ҚАСли беморларнинг клиник ҳолати ва комплекс тиббий текшириш натижаларининг таҳлили ҚАС даражаси ортиши билан соматик патологиянинг прогрессив ошиши ва юқори даражада тарқалганлигини кўрсатди: ҚАС даражаси ошиши билан бир қаторда ошқозон-ичак тракти патологияси ортишининг ишончлилиги χ^2 Пирсон мезонига кўра 72,482 ($P \leq 0,01$); нафас йўли аъзолари патологияси $\chi^2 = 80,133$ ($P \leq 0,01$); уrogenитал соҳа касалликлари $\chi^2 = 89,353$ ($P \leq 0,01$); асаб тизими касалликлари $\chi^2 = 45,715$ ($P \leq 0,01$); аллергологик касалликлар $\chi^2 = 39,473$ ($P \leq 0,01$) ни ташкил этди. Бу эса ҚАС патогенезида гомеостатик механизмларнинг тизимли бузилиши, эндотелиал дисфункция ривожланиши ва сохта аллергик реакциялар иштирокини тахмин қилади.

2. ҚАСли беморларда аралаш сўлак ва қон зардобиде жараён пайдо бўлишининг юқори даражасида sIgA, IgM, IgA миқдорининг прогрессив камайиши, sIgA миқдори ошиши, шунингдек, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-8 яллиғланишни қўлловчи цитокинлар концентрациясининг ортиши ҳамда ИЛ-10 яллиғланиш маркёрининг пасайиши қайд этилди. ҚАС клиник даражаси билан аниқланган ўзгаришларнинг боғлиқлиги нафақат организмнинг иммун реакцияси ва касалликнинг кўпроқ оғир кечишида ОБШҚ эпителийсининг

барқарорлиги пасайиши, касаллик патогенезида аллергик компонентнинг иштирокини исботлайди.

3. Клиник-биокимёвий кўрсаткичлар таҳлили шуни кўрсатдики, локал ва тизимли босқичда ҚАС даражаси ривожланишининг патогенези протеолиз ортиши, яллиғланган цитокин ва липопероксикация билан бир қаторда адгезия молекулалари миқдори ортиши, гистамин миқдори ошиши ва диааминоксидаза фаоллиги пасайишига ҳам сезиларли ҳисса қўшади.

4. Патогенезнинг янги механизмлари ўрнатилиши ҚАСли беморларни касаллик патогенезининг белгиланган механизмларига комплекс таъсир кўрсатишга асосланган, тизимли ва локал яллиғланишни тўхтатиш, иммунитетни тиклаш, интоксикацияни камайтириш, ҳужайра мембраналари барқарорлигини тиклаш ва организм сенсбилизациясини пасайтиришга йўналтирилган даволаш усулини ишлаб чиқишга имкон берди.

5. Ишлаб чиқилган даволаш усулининг юқори даражада клиник самарадорлиги исботланди, бунда иммунорегулятор, пробиотик, сорбцион ва антиоксидант терапияни ҚАСни даволашга қўшиш асосий терапия клиник самарадорлигини 17,50% дан юқorigа оширади; антигистамин дори воситалари билан патогенетик терапияни қўшимча қилиш 26,73% дан юқorigа оширади; даволаш давомийлиги 1,16 ва 1,30 марта мос равишда қисқаради.

6. ҚАС терапиясининг янги усулидан фойдаланиш унинг кечишини аниқлайдиган даражасини, асосий патогенетик механизмлар кўрсаткичларини сезиларли даражада яхшилашга эришишга имкон беради. Даволашдан сўнг ҚАСни даволашга иммунорегулятор, пробиотик, сорбцион ва антиоксидант терапияни қўшишда иммунитет метаболитик бузилиши меъёрлашувининг ўртача умумий самарадорлиги аралаш сўлакда асосий даволаш самарадорлигидан 20,01% га юқори; қон зардобиди 20,81% дан юқори; антигистамин терапиядан қўшимча фойдаланилганда ушбу самарадорлик 20,81% ва 35,32% га мос равишда ошади.

7. Янги даволаш усулидан фойдаланиш қайталанишнинг клиник кечиши даражасини сезиларли пасайтиради: асосий даволашга патогенетик жиҳатдан мўлжалланган усулларни қўшишда қайталаниш частотаси 1,64 мартага қисқаради; антигистамин дори воситалари билан патогенетик терапияни қўшимча даволанганда 3,08 марта; қайталаниш частотаси 1,36 ва 2,76 мартага мос равишда қисқаради; қайталаниш ораси даври давомийлиги 1,27 ва 1,50 мартага ошади; қайталанишни даволаш муддати 1,34 ва 1,88 мартага қисқаради; уларнинг даражаси эса 1,31 ва 2,86 мартага камаяди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.28.12.2017.Tib.59.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ХАБИБОВА НАЗИРА НАСУЛЛОЕВНА

**РАЗРАБОТКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ АФТОЗНОМ СТОМАТИТЕ**

14.00.21 – Стоматология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.3.DSc/Tib255.

Докторская диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте и в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (на узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу www.tsdі.uz и на Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Хабиллов Нигмон Лукмонович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Серпил Караогланоглу доктор медицинских наук, профессор (Турция) Гулямов Суръат Саидвалиевич доктор медицинских наук, профессор Сабирова Рихси Абдукадировна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова (Российская Федерация)

Защита докторской диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc 28.12.2017.Tib.59.01 при Ташкентском государственном стоматологическом институте. Адрес: 100047, г.Ташкент, Яшнабадский район, ул.Махтумкули, 103. Тел/факс: (+998 71) 230-20-65, e-mail: tsdi2016@mail.ru.

С диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного стоматологического института (зарегистрирована за №___). Адрес: 100047, г.Ташкент, Яшнабадский район, ул.Махтумкули, 103. Тел/факс: (+998 71) 230-20-65).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 г.
(реестр протокола рассылки за № ___ от «___» _____ 2019 г.)

Ж.А.Ризаев,
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Л.Э.Хасанова,
Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

О.Е.Бекжанова,
Председатель Научного семинара при Научном совете по
присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Современные социальные и медицинские исследования свидетельствуют, что в здоровье человеческой популяции в последние десятилетия сохраняются неблагоприятные тенденции. По эпидемиологическим данным рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) по распространенности заболевания и степень его встречаемости составляет от 35,5% до 60%¹. Несмотря на проведенные многочисленные исследования, как у нас в стране, так и за рубежом, этиология и патогенез рецидивирующего афтозного стоматита остается до конца невыясненными. Значительное увеличение в настоящее время распространенности рецидивирующего афтозного стоматита, поражающего от 20 до 60% населения² привлекает внимание к этой серьезной проблеме практической стоматологии. Учеными всего мира за последние 15 лет проведена огромная работа по изучению этиопатогенеза, распространенности, интенсивности течения РАС и предложены разные методики лечения данного заболевания³. Однако в итоге окончательно не установлены, какие факторы способствуют развитию данного заболевания, а какие играют доминирующую роль в патогенезе РАС. Поэтому, несмотря на большое количество исследований посвященных вопросам этиопатогенеза РАС, дополнительные методы исследования данной патологии не выработаны. Более того, существуют определенные противоречия в интерпретации результатов исследований.

В мире ведётся ряд научных исследований, направленных на разработку способа лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита включающие обоснование новых патологических механизмов развития рецидивирующего афтозного стоматита на основе механизмов формирования и системного воспаления, а также оценку стоматологической и соматической патологии при формировании клинического течения и прогнозе рецидивирующего афтозного стоматита. Особое значение имеет совершенствование системы для разработки алгоритма патогенетического лечения рецидивирующего афтозного стоматита с учетом динамики развития рецидивирующего афтозного стоматита, оценки степени активности заболевания, активности процесса протеолиза, концентрации молекул адгезии, липопероксидации, баланса цитокинов и аллергических нагрузок в ротовой жидкости и сыворотке крови, а также иммунологических, биохимических и других показателей.

Одной из важных задач является адаптация медицинской сферы страны к международным стандартам и снижение распространенности заболеваний

¹ По данным ВОЗ 2014 г.

² Анисимова И.В., Нагаева М.О. Анализ структуры заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ по обращениям пациентов в ГКСП № 1 г. Омск // Материалы симпозиума «Инновационные технологии в стоматологии». Омск, 2017. – С. 51–54.

³ Борисова Э.Г., Никитина Е.А. Методика диагностики и лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита с использованием низкоинтенсивного светодиодного излучения // Вестник «Биомедицина и социология», 2018, Том 3 [4]. – С. 29–32.

вызванных различными факторами путем эффективной диагностики, а также актуальны следующие задачи: «... за счет повышения эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации, поддержание здорового образа жизни и профилактики заболеваний ...»⁴. Перечисленные задачи помогут снизить заболеваемость и обострений за счет улучшения развития патогенетической терапии при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенным в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по кардинальному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 г., в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 г., а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁵. Разработка патогенетической терапии при рецидивирующем афтозном стоматите осуществляется в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях, в частности: University of California University Miami National Institutes of Health, University of Illinois, National Institute of Allergy and Infectious Disease, Bethesda, Maryland (США); University of Naples (Италия); Hokkaido University (Япония); University of Sichuan, Peking University (Китай); University Caxias Do Sul, University of Sao Paulo (Бразилия); University of Helsinki (Финляндия); University of Western Australia (Австралия); National University Seoul (Южная Корея); Yokohama City University (Япония); Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Dammam, Kingdom of Saudi Arabia (Саудовская Аравия) и в Ташкентском стоматологическом институте (Узбекистан).

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения» от 7 декабря 2018 года.

⁵ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации www.universityofcalifornia.edu, www.miami.edu, www.uillinois.edu, www.niaid.nih.gov, www.buc.edu, www.umd.edu, www.unina.it, www.hokudai.ac.jp, www.scu.edu.cn, www.pku.edu.cn, www.ucs.br, www.usp.br, www.helsinki.fi, www.uwa.edu.au, www.snu.ac.kr, www.yokohama-cu.ac.jp, www.iau.edu.sa, www.ksu.edu.sa, www.tsdi.uz и других источниках.

На основании исследований по эффективной разработке патогенетического лечения при рецидивирующем афтозном стоматите получены следующие научные результаты: при развитии рецидивирующего афтозного стоматита доказано, что он является фактором язвенной болезни органов пищеварения, снижения иммунитета от содержания пищевых продуктов и *Helicobacter pylori* (Universidade Federal de Minas Gerais); при развитии рецидивирующего афтозного стоматита доказана высокая степень заболевания из-за недостатка витамина D, фолиевой кислоты и витаминов в организме (University of Sharjah, Объединенные Арабские Эмираты); доказана роль синдрома Бехчета и ДНК-вируса кишечника в развитии рецидивирующего афтозного стоматита (University Hospital of Copenhagen, Дания); доказан полиморфизм антигенов лейкоцитов в развитии заболеваний СОПР (University Caxias Do Sul, Бразилия); доказана роль и значение цитокинов IL-17A, IL-17F и IL-17AF в развитии грибковых заболеваний слизистой оболочки полости рта (National Institute of Allergy and Infectious Disease, University Bethesda, Maryland (США)); доказана эффективность EUG-NE-Gel при лечении различных воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и рецидивирующего афтозного стоматита (University of Illinois, США; Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Dammam, Kingdom of Saudi Arabia, Саудовская Аравия); на основании микроскопического исследования слизистой оболочки полости рта доказана пролиферация эпителиальных клеток и положительная реакция P53 (Aichi-Gakuin University, Япония); доказано, что поражение слизистой оболочки полости рта, развитие афтозного рецидивирующего стоматита, снижение эффективности диагностики и лечения приводят к развитию системных заболеваний полости рта (Peking University, Китай); доказана степень предрасположенности к развитию афтозного стоматита и снижение в системе лечения различных полиэтиологических заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта различной степени, курения и нарушения режима питания (University of Seoul, Южная Корея); оптимизированы способы лечения слизистой оболочки полости рта без лекарственных препаратов иммунофлуоресцентным методом (University of Hokkaido, Япония); усовершенствована разработка патогенетического метода лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита (Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан).

В мировом масштабе продолжают исследования по совершенствованию эффективности разработки патогенетического лечения при рецидивирующем афтозном стоматите, в том числе и по таким приоритетным направлениям, как определение новых патологий развития рецидивирующего афтозного стоматита на основе системной воспалительной выживаемости; в определении неспецифических факторов защиты полости рта, прогноза развития рецидивирующего афтозного стоматита при соматической патологии в формировании скорости течения заболевания; в обосновании активности процесса протеолиза в динамике развития рецидивирующего афтозного стоматита; в концентрации молекул адгезии,

липเปอร์оксификации, баланса цитокинов и улучшении выявления аллергического состояния в слюне и сыворотке крови.

Степень изученности проблемы. В последнее десятилетие проблема ранней диагностики, лечения и профилактики рецидивирующего аутоиммунного стоматита остается в центре внимания зарубежных и местных ученых (Беличенко Ю.Н., 2004; Акопова Л.В., 2015; Борисова Е.Г., 2018; Зайнелова А.А., 2018). Увеличение заболеваемости обусловлено, прежде всего, неблагоприятным воздействием факторов окружающей среды и передозировкой антибактериальных препаратов (Булкина Н.В., 2012; Вахрушина Е.В., 2012; Андрианова И.И., 2016; Васенёв Е.Е., 2016; Анисимова И.В., 2017). На сегодняшний день были собраны обширные данные о патогенезе, этиологии заболевания и изучении конкретных методов диагностики и лечения пациентов с рецидивирующим аутоиммунным стоматитом. Эти данные описывают современные классификации и различные клинические формы заболеваний, основанные на новых механизмах развития смежных патологий, доказывая роль иммунных изменений на локальном и системном уровнях, выраженность локальной эрозии и патогенетическую роль оральных и кишечных расстройств при иммунологических расстройствах (Спицина В.И., 2006; Старикова И.В. с соавт., 2017; Волосовец Т.М. с соавт., 2018). Изучение степени клинического течения РАС, связанной с развитием системной патологии, локальной и системной псевдоаллергической стадиями, иммунологических, липопротективных процессов, количества молекул адгезии и активности протеолиза позволяет не только оценить их роль в формировании патологии, но и обратить внимание на роль системных процессов в развитии патологии в организме (Алиев З.У., 2017; Torgerson R.R. et al., 2017).

В Узбекистане выполнен ряд исследований, связанных с улучшением диагностики, лечения и совершенствования системы прогнозирования, профилактики и лечения заболеваний полости рта у больных хроническим гепатитом В (Даминова Ш.Б., 2018); разработан механизм клинко-патогенетического лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (Шукурова У.А., 2017; 2018); усовершенствовано этиопатогенетическое лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта (Юсупалиходжаева С.Х., 2019); однако патогенетический метод лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита не разработан.

Выявление локальных и системных иммунометаболических и трофических процессов, наблюдаемых при развитии РАС, является основой для разработки новых методов комплексной терапии, основанных на коррекции важных локальных и системных механизмов патогенеза заболевания.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательской работы Бухарского государственного медицинского института № 02.2018 DSc.019 по теме «Применение

неинвазивных методов при стоматологических и хирургических вмешательствах» (2017–2021 гг.).

Целью исследования явилось повышение эффективности терапии рецидивирующего афтозного стоматита путем коррекции механизмов формирования и персистенции системного воспаления.

Задачи исследования:

установить новые патогенетические механизмы развития рецидивирующего афтозного стоматита на основании оценки механизмов формирования и персистенции системного воспаления;

дать оценку неспецифическим факторам защиты полости рта, стоматологической и соматической патологии в формировании тяжести клинического течения и прогнозирования развития рецидивирующего афтозного стоматита;

в динамике нарастания тяжести клинического течения рецидивирующего афтозного стоматита оценить активность процессов протеолиза, концентрации молекул адгезии, липопероксикации, баланса цитокинов и аллергических состояний в слюне и сыворотке крови;

разработать новый метод комплексной терапии рецидивирующего афтозного стоматита, направленный на купирование установленных патогенетических (иммунологических, биохимических и аллергологических) механизмов развития заболевания;

дать клиническую оценку эффективности ближайших и отдалённых результатов терапии;

оценить эффективность нового метода терапии в купировании иммунологических, биохимических и аллергологических патогенетических механизмов развития рецидивирующего афтозного стоматита.

Объектом исследования явились 212 больных в возрастном цензе 18–59 лет с рецидивирующим афтозным стоматитом, находившихся в период 2014–2018 гг. в научно-практических медицинских центрах при Бухарском государственном медицинском институте, а также пациенты, находившиеся на лечении в стоматологической поликлинике Бухарской области, контрольную группу составили 40 здоровых людей.

Предмет исследования. Для диагностики рецидивирующего афтозного стоматита взяты материалы с целью оценки количества иммуноглобулинов sIgA, IgA, IgG, IgM и цитокинов в составе слюны и сыворотке крови.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана ассоциированность тяжести течения заболевания РАС с распространенностью коморбидной патологии, способной не только инициировать локальные и системные иммунометаболические сдвиги, но и псевдоаллергические реакции;

обоснована новая концепция патогенеза рецидивирующего афтозного стоматита, согласно которой в формировании тяжести заболевания наряду с иммунологическими сдвигами, увеличением протеолиза, провоспалительной

цитокинемией, нарастанием продуктов ПОЛ важную роль играют молекулы адгезии и показатели псевдоаллергической нагрузки;

впервые разработан новый метод лечения, включающий сочетанное с базисной терапией дифференцированное использование антигистаминных препаратов с различной фармакологической направленностью в зависимости от тяжести течения заболевания;

определены патогенетически обоснованные критерии тяжести течения заболевания и эффективности лечения, включающие уровни молекул адгезии, гистамина и противодействующего гистамину фермента диаминоксидазы;

разработан новый комплексный метод лечения рецидивирующего афтозного стоматита на локальном (смешанная слюна) и системном (сыворотка крови) уровнях.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

внедрение современных методов диагностики рецидивирующего афтозного стоматита в клинической практике позволило не только провести ряд скрининговых исследований в Узбекистане;

позволило провести детальную оценку повреждений желудочно-кишечного тракта, почек и сосудистой системы в процессе аутоиммунного воспаления;

Ранняя диагностика рецидивирующего афтозного стоматита позволяет не только полностью вылечить пациента, избежать осложнений, но и оценить низкую эффективность традиционного лечения.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в научном исследовании современных теоретических методов и подходов, методологически правильных исследований, достаточным количеством больных; использованием современных методов, на основе взаимодополняющих клинических, биохимических, иммунологических и статистических методов, особенностей разработки патогенетической терапии при рецидивирующим афтозным стоматитом. Также были сопоставлены результаты зарубежных и отечественных исследований, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в существенном обогащении знаний по оценке клинических и стоматологических исследований, результатам различных патологий заболеваний органов пищеварения, ранней диагностики, патогенетических механизмов профилактики и лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита, реакции на ИЛ-4 и ИЛ-10, повышенная концентрация противовоспалительных цитокинов быстро уменьшается с увеличением патологии противовоспалительных медиаторов. Это связано с разработкой алгоритма диагностики и его предотвращения.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что можно разработать систему общего и местного лечения для лечения рецидивирующего афтозного стоматита, а также оценить эффективность и лечение заболеваний и улучшить качество жизни пациентов путем внедрения эффективной системы пробиотических, иммуномодулирующих и

дезинфицирующих средств.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов по разработке патогенетические терапии при рецидивирующем афтозном стоматите:

утверждены методические рекомендации «Включение пробиотиков в комплексное лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита» (заключение № 8н-р/270 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 25 июня 2019 г.). Данные рекомендации позволили повышению эффективности лечения с помощью включения пробиотиков в комплексное лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита;

утверждены методические рекомендации «Микрофлора полости рта у больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом» (заключение № 8н-р/268 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 25 июня 2019 г.). Данные рекомендации дали возможность по оценке микрофлоры ротовой полости с предоставлением этиопатогенетической информации по хроническому рецидивирующему афтозному стоматиту у пациентов;

утверждены методические рекомендации «Новый подход в диагностике, прогнозированию, исхода лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита» (заключение № 8н-р/269 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 25 июня 2019 г.). Данные рекомендации позволили разработать новые способы диагностики хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

Полученные научные результаты по разработке патогенетической терапии при рецидивирующим афтозном стоматите внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в практику Бухарской и Хорезмской областных детских стоматологических поликлиник, Кашкадарьинской областных стоматологических поликлиники, Тайлякской районной стоматологической поликлиники Самаркандской области, Вабкентской и Гиждуванской районных стоматологических поликлиник Бухарской области (заключение № 8н-з/201 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 19 ноября 2019 г.). Практическое внедрение полученных результатов позволило значительному снижению частоты клинических рецидивов, а также улучшению качества жизни пациентов с этими заболеваниями.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования доложены и обсуждены на 6 научных конференциях, в том числе, на 5 международных и 1 республиканской научно-практической конференции.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 25 научные работы, из них 12 журнальных статей, в том числе 6 в республиканских и 6 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения рецидивирующего афтозного стоматита**» анализируются актуальные и современные научные достижения отечественных и зарубежных ученых в области изучения особенностей течения, классификации, методов диагностики, лечения и профилактики рецидивирующего афтозного стоматита. Приводятся патогенетические аспекты, проблемы возникновения и пути решения изучаемой патологии. А также определены не решенные проблемы в изучении данной патологии.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» отражены комплексные многоплановые клинические, иммунологические и биохимические исследования по следующим направлениям: 1 этап – клиническая характеристика пациентов с РАС; 2 этап – оценка взаимосвязей между наличием провоцирующих факторов, особенностями анамнеза, частотой и тяжестью соматической патологии и развитием РАС; 3 этап – установление механизмов нарушений неспецифической резистентности, сенсбилизации, цитокинового профиля, протеолиза, уровня адгезивных молекул в патогенезе РАС; 4 этап – разработка и клинико-биохимическая оценка нового метода терапии РАС.

Клиническое обследование пациентов проводили в период 2014–2018 гг. в научно-практических медицинских центрах при Бухарском государственном медицинском институте, а также пациенты, находившиеся на лечении в стоматологической поликлинике Бухарской области. Обследовано 212 пациентов с РАС в возрасте от 18 до 59 лет, средний возраст составил $34,2 \pm 5,8$ года, в том числе 54 мужчины (25,50%) и 158 женщин (74,50%); 40 человек идентичного пола и возраста без патологии СОПР составили группу сравнения.

При оценке тяжести течения патологии придерживались классификации РАС по степени тяжести, разработанной Х.П.Камиловым и У.А.Шукуровой (Ташкент, 2008). *Интенсивность кариеса* определяли с помощью индекса КПУ и его составляющих элементов: П – пломба; К – кариес; У – удаленные зубы. Уровень гигиены полости рта определяли по упрощенному индексу гигиены ОНI-S (Green J.C., Vermillion J.R.). Для количественного определения интенсивности и распространенности воспалительных процессов в тканях пародонта подсчитывали папиллярно-маргинально-альвеолярный (РМА) индекс (Shour I., Massler M.), модифицированный С.Parma.

Комплексный периодонтальный индекс (КПИ), предложенный П.А.Леусом (1988), использовали с целью определения состояния тканей пародонта.

Методы оценки иммунометаболических процессов в патогенезе РАС. Концентрацию иммуноглобулинов sIgA, IgA, IgG, IgM определяли при помощи набора реагентов для количественного определения иммуноглобулинов методом твердофазного иммуноферментного анализа, о состоянии процессов протеолиза судили по активности нейтрофильной эластазы (Доценко В.Л. и соавт., 1994); о состоянии переваривающей способности митохондрий судили по активности катепсина (Покровская А.А. и соавт., 1976 год); общую протеолитическую активность изучаемых биологических жидкостей определяли фотоколориметрическим методом по гидролизу казеина (Батаев Ц.Ж., 1970 в модификации Вертипрахова В.Г., 2017).

Определение активности ингибиторов протеаз: α 1-протеиназного ингибитора и α 2 макроглобулина осуществляли по методу Норитовой В.Ф. и Пасхиновой Т.С. (1979). О состоянии процессов ПОЛ судили по интенсивности хемилюминесценции, определяемой на хемилюминометре БХЛ-10; оценивали I_{max} и S светосуммы; о накоплении конечных продуктов ПОЛ судили по концентрации МДА в тесте с ТБК; состояние антиоксидантной системы оценивали по активности каталазы (Коронок М.А. и соавт., 1988); глутатионпероксидазы: по величине убыли восстановленного глутатионов; активность сукцинатдегидрогеназы (Старожук П.Г., Старожук А.П., 2004). Концентрацию молекул адгезии VCAM-I; ICAM-I и селенина – SP определяли иммуноферментным методом при помощи набора реактивов “Bender MedSystems GmbH” (Австрия).

Концентрацию индикатора иммунометаболических сдвигов неотропина определяли при помощи коммерческого набора “Neoptroptin E-Lisa” (IBL, Германия).

Количественное определение гистамина в крови проведено по методу Н.В.Климсиной и О.И.Плитман.

Активность диаминооксидазы – методом радиоферментного анализа при помощи тест системы Immundiagnostic.

Всем больным осуществлялось обезболивание эрозивно-язвенных поверхностей афт раствором лидокаина или новокаина, аппликация протеолитических ферментов для удаления гнойно-некротического налета с поверхностей афт, полость рта орошалась раствором 1,0% перекиси водорода.

На поверхность афт наносили гель Холисал, обладающий антибактериальным действием, для ускорения эпителизации эрозивно-язвенных элементов на их поверхность наносили солкосерил дентальную адгезивную пасту не менее 2-3 раз в день.

После снятия явлений острого воспаления всем пациентам проводилась санация полости рта, устранение триггерных факторов, лечение кариеса и заболеваний пародонта.

Лечение фоновой соматической патологии осуществлялось совместно с врачом-интернист (терапевт)ом. Всем пациентам назначалась диета с

исключением продуктов, способствующих гистаминозу, отменялись препараты, способные вызывать гистаминоз.

С учетом патогенеза развития заболевания лечение было направлено на восстановление биоценоза кишечника, витаминотерапия, антиоксидантная и сорбционная терапия, антигистаминные препараты и препараты, способствующие выработыванию диаминооксидазы (см. табл. 1).

Таблица 1

Дозы и кратность применения терапии при различной тяжести рецидивирующего афтозного стоматита

Метод лечения, курсовая доза	Больные РАС, тяжесть		
	легкая	средняя	Тяжелая
Пробиотик Нарине Форте, 2 ст. ложки 2 раза в день	2 раза в год по 4 недели	4 раза в год по 4 недели	Постепенно в течение 6 месяцев
Иммуносеп, таблетки 0,5 г 2 раза в день	В течение 2-х недель	В течение 4-х недель	В течение 6 недель 2 раза в год
Атоксин, 1 пакетик 4,0г в 100 мл воды за 1 час до еды 3 раза в сутки	До 5 суток	10 дней	15 дней
Асельфосан, 1 ч.л. на 200 мл воды в 2 приема 6 дней	3–5 дней	7–10 дней	15 дней
Эриус, таблетки 5 мг, сироп 0,5 мг/мл 1 раз в день	5 дней	10 дней	10–15 дней
Фенкарол, таблетки 50 мг 3 раза в день	-	10 дней	20 дней

В соответствии с предложенными методами лечения пациенты были распределены на 3 группы:

1 группа – сравнения включала 35 больных, получавших общепринятое лечение; 2 группа – основная (34 человека) в дополнение к общепринятому лечению получала пробиотикотерапию, коррекцию иммунитета, антиоксидантную и детоксикационную терапию; 3 группа – основная (35 человек), больные этой группы в дополнение к лечению 2 основной группы получали антигистаминные препараты различного действия.

Статистическую обработку полученного материала осуществляли на персональном компьютере с помощью программы “Microsoft Office Excel 2015”, а также пакета прикладных программ “Statistica 6”.

В третьей главе диссертации **«Клиническая характеристика больных, диагностического алгоритма и терапии»** описана клиническая характеристика больных с различной тяжестью рецидивирующего афтозного стоматита. На первом этапе исследований установлено, что подавляющее число больных страдали РАС легкого течения, что составило 112 пациента (52,83 %); удельный вес больных с течением средней тяжести был несколько ниже – 82 (38,68%) больных и наименьшее число пациентов имели тяжёлое течение РАС – 18 (8,49%). 40 человек сопоставимого гендерного состава без патологии СОПР составили группу сравнения.

При клинической характеристике заболевания учитывали: наличие симптомов общей интоксикации, температурную реакцию организма, количество и локализацию афтозных элементов, размер афт, интенсивность боли, выраженность гиперемии и отека, частоту обострений, нарушение общего состояния (вялость, апатия), характеристику регионального лимфаденита, скорость эпителизации афтозных элементов. При этом с увеличением тяжести происходит достоверное увеличение всех симптомов (см. табл. 2).

Таблица 2

Клиническое состояние в динамике нарастания тяжести рецидивирующего афтозного стоматита

Показатель	Течение РАС		
	легкое	среднее	Тяжелое
Самочувствительность	0,42 ± 0,02	1,42±0,06*	2,11±0,09* ^v
Температура		1,25±0,05*	2,45±0,11* ^v
Лимфоденит	0,22±0,01	0,92±0,04*	1,92±0,07* ^v
Распространенность процесса на СОПР (кол-во афт)	0,62±0,03	1,24±0,05*	2,65±0,12* ^v
Размер элементов поражения	0,30±0,02	1,30±0,06*	2,45±0,11* ^v
Болезненность	0,44±0,02	1,42±0,05*	2,75±0,13* ^v
Края элементов поражения	0,35±0,01	1,10±0,04*	2,50±0,12* ^v
Оценка поверхности элементов поражения	0,50±0,02	1,30±0,05*	2,80±0,09* ^v
ИТЗ – индекс тяжести заболевания	0,42±0,01	1,32±0,08*	2,45±0,11* ^v

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по отношению к легкому течению; ^v – $p \leq 0,05$ по отношению к течению средней тяжести.

Наиболее высокая тяжесть установлена у пациентов с тяжелым течением, которые имели симптомы интоксикации, а температуру более 37,7°C; количество обострений 4,50±0,20 в год; время эпителизации удлинилось до 8,02±0,31 суток, при этом афты были резко болезненны – 8,3±0,4 балла.

Детальное клиническое обследование показало, что нарастание тяжести клинического течения РАС было ассоциировано с увеличением распространённости и тяжести стоматологической патологии: с увеличением тяжести достоверно ($P \leq 0,05$) возрастала интенсивность кариеса зубов и тяжесть воспалительно-деструктивного поражения пародонта. Установленные взаимосвязи увеличения интенсивности кариеса, снижения гигиены полости рта и увеличения интенсивности поражения пародонта определяют необходимость установления причин, определяющих развитие патологии полости рта (см. рис. 1).

Осуществлен анализ полноты диагностических обследований, назначений локальной и системной терапии и междисциплинарного взаимосвязывания при лечении РАС в практической стоматологии.

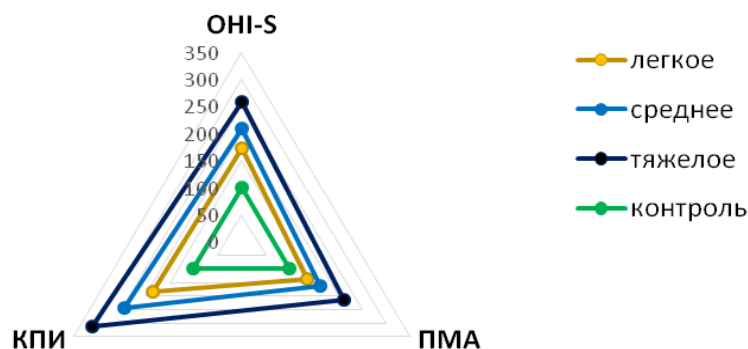


Рис. 1. Индексные показатели гигиены полости рта и воспалительно-деструктивного поражения пародонта у пациентов с различной тяжестью РАС.

Изучение данных углубленных медицинских исследований, клинико-анамнестических данных и результатов лабораторных исследований позволили установить факторы риска развития и тяжести течения РАС. У больных РАС тяжесть заболевания находилась в прямой зависимости от наличия провоцирующих факторов. Так, с увеличением тяжести патологии прослеживалось прогрессивное нарастание связи настоящего обострения с переутомлением: средне групповая величина коэффициента Пирсона $\chi^2 = 62,249$; $P \leq 0,001$; стрессом $\chi^2 = 50,006,249$; $P \leq 0,001$; обострением соматического заболевания $\chi^2 = 48,821,249$; $P \leq 0,001$; перенесённым ОРЗ $\chi^2 = 30,501$; $P \leq 0,001$; погрешностями в диете $\chi^2 = 27,024$; $P \leq 0,001$; аллергической реакцией на продукты питания $\chi^2 = 37,254,249$; $P \leq 0,001$; аллергической реакцией на внешний раздражитель $\chi^2 = 20,355$; $P \leq 0,001$; наличием разнородных металлов в полости рта $\chi^2 = 16,717$; $P \leq 0,001$; травмирующими факторами в полости рта $\chi^2 = 16,717$; $P \leq 0,001$.

При этом сочетание 2-х и 3-х факторов также достоверно возрастало с нарастанием тяжести заболевания, соответственно $\chi^2 = 34,100$; $P \leq 0,001$ и $\chi^2 = 20,221$; $P \leq 0,001$. Таким образом, на основании проведенных исследований мы установили, что наряду с локальными ведущими триггерными механизмами развития РАС является фоновая соматическая патология и аллергические заболевания, установление данных факторов необходимо для оценки тяжести течения заболевания и его прогноза.

Мультифакторная природа развития РАС, отсутствие данных о взаимосвязи тяжести локальных проявлений заболевания с показателями важнейших гомеостатических систем организма, делает невозможным внедрение новых диагностических критериев и методов лечения. При этом многочисленные литературные источники свидетельствуют о патогенетической взаимосвязи РАС с соматической патологией самого разнообразного генеза. В связи с чем, нами детально проанализирована структура фоновой соматической патологии во взаимосвязи с тяжестью течения заболевания. В результате комплексных исследований установлена ассоциированность тяжести РАС с наличием заболеваний ЖКТ ($\chi^2 = 72,482$; $P \leq 0,001$); заболеваниями органов дыхания ($\chi^2 = 80,133$; $P \leq 0,001$); заболеваниями урогенитальной сферы ($\chi^2 = 89,352$;

$P \leq 0,001$); заболеваниями нервной системы ($\chi^2=45,715$; $P \leq 0,001$); аллергологической патологией ($\chi^2=39,473$; $P \leq 0,001$).

Изучение ассоциированной с РАС патологией позволило сделать вывод о её влиянии на тяжесть течения заболевания.

В четвертой главе **«Зависимость иммунометаболических и псевдоаллергических изменений у больных с рецидивирующим афтозным стоматитом разной степени тяжести»** приведены результаты иммунологических и биохимических исследований.

Очевидно, что при изучении патогенеза РАС важна оценка состояния ПОЛ и активности антирадикальной защиты организма.

Анализ результатов исследований показал, что у больных РАС на локальном и системном уровнях регистрируются выраженные сдвиги процессов липопероксикации, нарастающие с увеличением тяжести патологии на СОПР, что регистрировалось по прогрессирующему нарастанию светосуммы (S) хемилюминесценции ротовой жидкости и сыворотки крови, увеличению максимальной интенсивности свободнорадикального окисления (I_{max}) и увеличению концентрации конечного продукта липопероксикации – МДА. Продукция и гиперпродукция фибринолитической активности крови регулируется антиоксидантными ферментами так называемой антиоксидантной системы АОС. При этом анализ состояния активности ферментов АОС в динамике нарастания тяжести РАС выявил их неоднозначную направленность: умеренное повышение активности при легком течении заболевания и подавление при течении средней и тяжелой степени. Можно предположить, что именно гиперпродукция ферментов АОС при легком течении патологии обеспечивает его относительно благоприятное течение.

Исследователи последних лет наибольшее внимание уделяют состоянию локальных механизмов развития РАС, при этом оцениваются иммунометаболические сдвиги, состояние процессов ЛПО-АОТ, цитокиновый профиль и т.д. В тоже время установленная нами ассоциированность РАС с многими патологическими процессами организма определяет необходимость сравнительной оценки локальных и системных изменений как триггерных факторов развития, так и прогрессирования патологии.

РАС относится к заболеваниям с несомненным иммунным компонентом в развитии, при этом важнейшая роль отводится иммунологическим нарушениям. Цитокины, как регуляторы межклеточных взаимоотношений, принимают непосредственное участие в формировании иммунного реагирования, при этом в нормальных условиях на локальном и местном уровнях регистрируется баланс между выработкой про- и противовоспалительных медиаторов.

В результате анализа установлено, что увеличение тяжести клинического течения РАС приводит к дисбалансу про- и противовоспалительных маркеров иммунного реагирования на локальном и системном уровнях с прогрессирующим нарастанием концентрации провоспалительных цитокинов ФНО – α , ИЛ-1 β и ИЛ-8. При этом у больных с легким течением РАС в ответ на гиперпродукцию провоспалительных

маркеров установлено нарастание концентрации противоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, с нарастанием тяжести патологии концентрации противоспалительных медиаторов резко снижаются. Очевидно, что дисбаланс цитокинов с гиперпродукцией провоспалительных маркеров является одним из важнейших звеньев нарастания тяжести РАС.

Не менее важным в оценке системного и локального иммунного реагирования при развитии РАС представляется изучение уровней иммуноглобулинов смешанной слюны и сыворотки крови. Анализ концентрации иммуноглобулинов в биологических жидкостях выявил синхронность сдвигов на локальном и системном уровнях, более выраженных в смешанной слюне. Наиболее существенные сдвиги обнаружены при оценке концентрации sIgA, уровень обнаружения которого наиболее значимо снижался с увеличением тяжести заболевания на локальном уровне в смешанной слюне, что согласуется с локальными клиническими проявлениями патологии и обнаруженным снижением локальной продукции гликопротеинов, поскольку известно, что защитное антимикробное действие sIgA проявляется именно в комплексе с гликопротеинами СОПР. По результатам проведённых исследований можно предположить, что определяющим в тяжести клинического течения РАС является именно локальное снижение концентрации sIgA, приводящее к уменьшению адгезивной стойкости эпителия и создающее условия для адгезии микроорганизмов и пенетрации в более глубокие слои.

Нарастание тяжести РАС сопровождалось также снижением концентрации IgA, IgM и IgG, обеспечивающих иммунный ответ и антиинфекционную защиту, более выраженной на локальном уровне (смешанная слюна).

В настоящее время утвердилось мнение о ключевой роли протеаз в различных патологических процессах организма. Модификация белков и их деградация осуществляются при участии протеолитических ферментов. Протеиназы регулируют тяжесть воспаления и запуск важнейших физиологических процессов. Однако данные о роли протеаз в развитии РАС отсутствуют. В тоже время характер локальных проявлений и сопряженность РАС со многими патологическими процессами дает основание предположить участие протеолитических процессов в патогенезе РАС. Исследования показали участие протеолитических процессов в развитии заболевания, более выраженное на локальном уровне. Анализ активности внеклеточного протеолиза по активности фермента эластазы нейтрофилов выявил активизацию протеолиза на локальном и системном уровнях. Более высокая активность фермента в слюне отражает активно протекающие эрозивно-язвенные процессы на СОПР в период обострения заболевания. Большое значение в энзиматическом очищении ран имеют макрофаги (моноциты), осуществляющиеся внутриклеточными ферментами, основными из которых являются ферменты митохондрий катепсины, активность катепсинов регулирует фагоцитоз и некротические процессы. Установленное повышение активности катепсинов синхронно совпадало с тяжестью заболевания. При этом с нарастанием тяжести РАС зарегистрировано

закономерное нарастание общей протеолитической активности, что свидетельствует об углублении деградации белков и нарастании системного и локального воспаления. Протеолиз тканей находится под контролем ингибиторов протеолиза. При этом у больных с легким течением зарегистрировано увеличение активности ингибиторов протеолиза $\alpha 1$ -ПТ и $\alpha 2$ -МГ, что свидетельствует о сохранении напряжения и активности антипротеазных систем и клинически появляется в более благоприятном «легком» течении заболевания. Нарастание тяжести сопровождалось увеличением дисбаланса протеолиз-антипротеолиз с активацией протеолиза и нарастающим снижением активности антипротеолитических систем.

Важными маркерами локального и системного воспаления являются молекулы адгезии, играющих важную роль в реализации межклеточных контактов, уровень молекул адгезии отражает степень воспалительной реакции, адгезию и экстравазацию нейтрофилов, а также активацию эндотелия в ответ на повреждение и взаимодействие клеток крови и эндотелия. Таким образом, экспрессия молекул адгезии – важное звено развития воспалительной реакции, так как от уровня молекул адгезии зависит адгезия активированных лейкоцитов на эндотелий.

В результате исследований установлено повышение концентрации молекул адгезии в обеих биологических жидкостях организма прогрессивно возрастающее с тяжестью заболевания, что свидетельствует об их патогенетической роли в развитии РАС. Повышенные концентрации селектинов VCAM, VCAM-1 и sP в ротовой жидкости отражают уровень локального воспаления, в сыворотке крови – участие механизмов системного воспаления в прогрессировании заболевания.

Согласно современным представлениям РАС рассматривается как иммуноопосредованное заболевание, спровоцированное реакцией различных звеньев иммунитета. При этом тяжесть клинического течения и частота рецидивов опосредованы реакциями клеточного иммунитета. Маркером активности моноцитарного компонента клеточного иммунитета является неотрептин, определение которого позволяет оценить состояние клеточного реагирования. У больных РАС установлено увеличение активности неотрептина синхронизированное с тяжестью патологии.

С клинической точки зрения в патогенезе РАС важное значение имеет оценка защитных свойств слизистой полости рта, так как именно на ней регистрируются патологические элементы поражения. Важное значение в поддержании целостности слизистых оболочек и эпителиального пласта СОПР придается муцину (гликопротеинам), именно нарушение состава гликопротеинов приводит к снижению защитных свойств эпителия СОПР, делая его доступным для повреждения и адгезии.

Обзорный анализ динамики общей концентрации общих гликопротеинов и углеводного состава их моносахаров показал, что увеличение тяжести РАС сопровождалось уменьшением концентрации как общих гликопротеинов, так и концентрации их структурных компонентов (фукозы, гексозаминов и сиаловой кислоты).

Эрозивно-язвенные повреждения СОПР неизменно связаны с наличием патологии различных органов и систем организма. Наличие поражения СОПР и маркеры хронического персистирующего воспаления объединяются в своеобразный «порочный круг» взаимодополняя и усиливая друг друга, что приводит к развитию и прогрессированию коморбидных заболеваний с одной стороны и патологии СОПР с другой.

При этом, различный уровень реагирования гомеостатических систем на локальном и системном уровнях и привязанность направленности многих процессов к тяжести клинического течения определили различные подходы к патогенетической терапии РАС с различной тяжестью клинического течения.

Гистамин, является важнейшим регулятором аллергических процессов, в связи с чем оценка его роли в патогенезе РАС, где ведущую роль играют воспалительные процессы, актуально. В настоящее время считается доказанной роль гистамина в развитии псевдоаллергических реакций организма. Основными причинами развития псевдо является снижение или подавление инактивации гистамина при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

При оценке псевдоаллергических реакций установлено, что у больных РАС отмечается увеличение концентрации гистамина во всех биологических жидкостях организма, достоверно превышающие контрольные значения ($P \leq 0,05$). При этом концентрация противодействующего фермента диаминооксидазы у пациентов с легким течением патологии не превышала контрольных значений и была ниже их при среднем и тяжёлом течении РАС. Гистамин вырабатывается тучными клетками, важнейшими биологическими эффектами гистамина является расширение капилляров, формирование отёков за счёт импрегнации плазмой межклеточных пространств, участие в развитии воспалительной реакции. Диаминооксидаза продуцируется эпителием кишечника, обеспечивая внутрикишечное и плазменное расщепление гистамина и препятствуя, таким образом, развитию аллергических реакций. Соответственно, в стадии активного эрозивно-язвенного поражения при средней и тяжелой стадии заболевания на фоне увеличения концентрации гистамина отмечается прогрессирующее падение противодействующего фермента диаминооксидазы, что свидетельствует об участии аллергического компонента в патогенезе.

Очевидно, низкие концентрации диаминооксидазы обусловлены кишечной патологией и сопровождающих патологию ЖКТ дисбиотических сдвигов, а также снижением утилизации продуктов кишечного метаболизма печенью. Полученные результаты подтверждают патогенетическую взаимосвязь патологии ЖКТ, развития псевдоаллергического состояния и тяжести РАС и определяют пути патогенетической терапии.

Избыточное образование гистамина и подавление противодействующего фермента ДАО приводит к активизации воспаления ведущим маркером, тяжестью которого является активность свободно-радикальных процессов.

В пятой главе «**Оценка различных методов лечения рецидивирующего афтозного стоматита**» приведена динамика биохимических и иммунологических показателей при различных методах лечения РАС.

Концентрация sIgA в смешанной слюне больных 3 группы увеличивалась на 91,43% ($p \leq 0,01$); во 2 – на 73,53% ($p \leq 0,01$) и в 1 группе – на 52,5% ($p \leq 0,01$). Соответствующая динамика IgA составила 40,0% ($p \leq 0,01$); 18,18% ($p \leq 0,01$) и 10% ($p \geq 0,05$); а IgM соответственно 45,83% ($p \leq 0,01$); 20,0% ($p \leq 0,05$) и 11,11% ($p \geq 0,05$). При этом после лечения отмечалось значительное ($p \leq 0,05$) снижение уровня IgG: в 3 группе – на 50% ($p \leq 0,05$), во 2 – на 40,0% и в 1 группе сравнения – на 30,0% ($p \leq 0,05$), что отражает значительное снижение состояния сенсibilизации.

Соответствующая нормализация уровней иммуноглобулинов установлена и в сыворотке крови. Так, концентрация sIgA у больных 3 основной группы увеличивалась на 55,56% ($p \leq 0,01$); у больных 2 группы – на 50,0% ($p \leq 0,05$), а в 1 группе сравнения лишь на 22,22% ($p \leq 0,05$). Соответствующая динамика IgA составила 49,73% ($p \leq 0,01$); 30,98% ($p \leq 0,01$) и 18,28%, а иммуноглобулина IgM соответственно 22,35% ($p \leq 0,05$); 13,0% ($p \geq 0,05$) и 5,62% ($p \geq 0,05$). На фоне увеличения концентраций иммуноглобулинов sIgA, IgM, IgA установлено снижение уровня IgG, более выраженное в 3 группе 22,56% ($p \leq 0,05$); во 2 – 18,73% ($p \leq 0,05$) и в 1 – 18,8% ($p \leq 0,05$).

Эффективность восстановления концентрации иммуноглобулина sIgA в 3 основной группе в смешанной слюне превосходит результаты у больных группы сравнения больше $\geq 27,05\%$, а во 2 основной – $\geq 16,69\%$; IgA соответственно $\geq 75,0\%$ и 18,18%; IgG $\geq 25,0\%$ и 14, 29%, а IgM соответственно на $\geq 9,8\%$ и 39,63%.

Более выраженная динамика изучаемых иммуноглобулинов в смешанной слюне свидетельствует о большей активности локального воспаления в период разгара заболевания, а в сыворотке крови о вовлеченности в заболевание системных процессов (см. рис. 2).

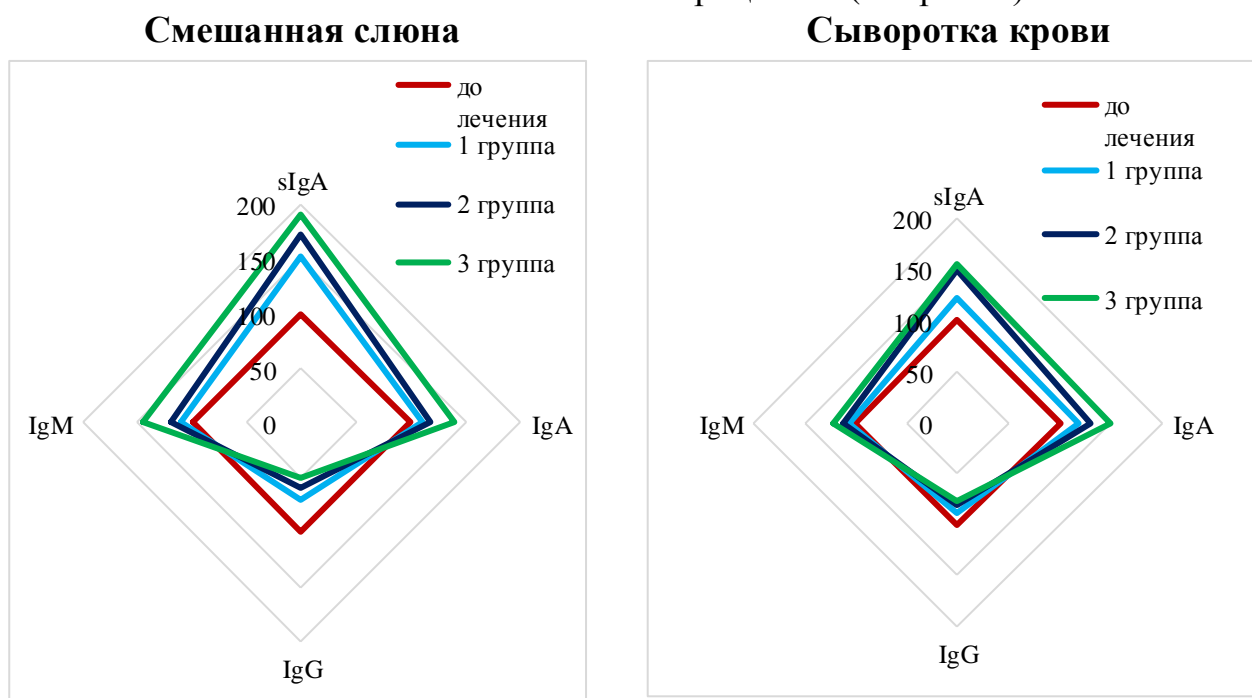


Рис. 2. Сравнительные данные динамики концентрации иммуноглобулинов в сравниваемых группах при применении различных методов лечения.

Больным во всех группах сравнения лечение оказывало положительное влияние на процессы ЛПО-АОТ: снижалась концентрация продуктов ПОЛ и возрастала активность ферментов АОС.

Сравнительный анализ результатов лечения выявил, что максимальный положительный эффект установлен в 3 основной группе, а минимальный – в 1 группе сравнения.

Необходимо отметить, что осуществленное лечение оказывало положительное влияние на показатели процессов ПОЛ и на системном уровне. Так, величина S снижалась у больных 3 группы после лечения на 46,56% ($p \leq 0,01$); во 2 группе – на 29,77% ($p \leq 0,01$) и в 1 группе сравнения – на 17,57%; соответствующие снижения I_{max} и МДА составили 44,67% ($p \leq 0,05$); 28,56% ($p \leq 0,05$) и 19,88% ($p \leq 0,05$), а также 32,67% ($p \leq 0,01$); 20,32% ($p \leq 0,05$) и 11,04% ($p \leq 0,05$).

Синхронные снижения концентрации продуктов ПОЛ установлено увеличением активности ферментов АОС.

Так, в смешанной слюне активность каталазы у больных 3 группы повышалась на 73,08%; во 2 – на 39,75% и в 1 группе – на 25,23% ($p \leq 0,05$); соответствующая динамика ГП и СудГ составили 79,45%; 49,05% и 35,13%; 119,67%, 70,84% и 38,50%.

После лечения активность каталазы сыворотки крови возрастала относительно величины до лечения в 3 основной группе на 47,58% ($p \leq 0,01$); во 2 основной – на 35,22% ($p \leq 0,01$) и в 1 группе сравнения это повышение минимальным и составило – 21,73% ($p \leq 0,01$).

Как показали результаты исследований – включение в комплексное лечение антигистаминных препаратов (3 основная группа) повышают эффективность лечения в смешанной слюне относительно общепринятой терапии: по S светосумме $\geq 69,79\%$; по I_{max} $\geq 75,55\%$; по МДА – $\geq 30,13\%$; по КТ $\geq 73,05\%$; по ГП $\geq 79,45\%$ и по СудГ $\geq 119,67\%$; соответствующие повышения во 2 основной группе составили по S светосумме $\geq 53,35\%$; по I_{max} $\geq 51,70\%$; по МДА – $\geq 25,17\%$; по КТ $\geq 39,75\%$; по ГП $\geq 49,05\%$ и по СудГ $\geq 70,84\%$.

Аналогичная динамика установлена и в сыворотке крови, что свидетельствует о вовлечении в механизмы повреждения СОПР при развитии РАС системных процессов.

Необходимо отметить, что до начала лечения в концентрациях VCAM-I, ICAM-I и SP между группами не имелось достоверных различий ($p \geq 0,05$), что позволило дать сравнительную оценку методов лечения.

После лечения между анализируемыми группами установлены значимые различия ($p \leq 0,05$). При этом максимальный эффект терапии зарегистрирован в 3 основной группе и минимальный – в 1 группе сравнения (общепринятое лечение).

Так, в смешанной слюне у больных 3 основной группы уровень VCAM-I был повышен на 25,18% ($p \leq 0,05$); ICAM-1 – на 22,85% ($p \leq 0,05$); а SP – на 33,61% ($p \leq 0,05$); соответствующая динамика во 2 основной группе была несколько ниже и составила 18,68% ($p \geq 0,05$), 14,16% ($p \geq 0,05$) и 13,04% ($p \geq 0,05$); минимальная эффективность лечения по сравнению с величиной до

лечения установлена при стандартной терапии – 1 группа сравнения, в которой у больных в среднем уровень VCAM-I понизился лишь на 10,44% ($p \geq 0,05$), ICAM-1 – на 8,02% ($p \geq 0,05$) и SP – на 9,55% ($p \geq 0,05$).

Купирование локального воспаления и воздействие на показатели системного воспаления оказывали положительное влияние на уровни молекул адгезии в системном кровотоке. Положительный эффект лечения был максимальным в 3 основной группе, где после лечения уровень VCAM-I понизился на 48,477% ($p \leq 0,01$); ICAM-1 – на 66,70% ($p \leq 0,01$) и SP – на 64,08% ($p \leq 0,01$). Соответствующая динамика во 2 основной группе составила 33,38% ($p \leq 0,05$); 52,84% ($p \leq 0,01$) и 43,56% ($p \leq 0,01$); и в 1 группе сравнения соответственно 27,03% ($p \leq 0,05$); 34,13% ($p \leq 0,01$) и 24,46% ($p \leq 0,05$).

Включение в комплексное лечение антигистаминных препаратов различной направленности приводит к снижению про- и увеличению противовоспалительных цитокинов до уровня группы контроля (здоровых). При этом уровень ФНО- α снижается относительно величины до лечения в смешанной слюне на 70,48% ($p \leq 0,01$); ИЛ-I β – на 72,20% и ИЛ-8 – на 72,66% ($p \leq 0,01$); соответственно динамика в сыворотке крови составили 51,19% ($p \leq 0,01$); 52,25% ($p \leq 0,01$) и 49,51% ($p \leq 0,01$); увеличение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 составило в смешанной слюне 74,48% ($p \leq 0,01$) и в сыворотке крови – 67,85% ($p \leq 0,01$).

Эффективность лечения во 2 основной группе превосходит 1 группу сравнения в смешанной слюне по отношению уровня ФНО- $\alpha \geq 14,17\%$; по ИЛ-I $\beta \geq 7,8\%$; по ИЛ-8 $\geq 9,93\%$; ИЛ-10 $\geq 22,05\%$; аналогичная динамика в сыворотке крови составила $\geq 11,73\%$; $\geq 15,74\%$; $\geq 18,63\%$; 13,83%.

Сравнительная эффективность лечения в 3 основной группе была значительно выше и составила в смешанной слюне по ФНО- $\alpha \geq 29,95\%$; по ИЛ-I $\beta \geq 11,51\%$; по ИЛ-8 $\geq 18,41\%$; ИЛ-10 $\geq 42,48\%$; в сыворотке крови соответственно $\geq 20,82\%$; $\geq 25,24\%$; $\geq 29,22\%$; 34,61%.

При этом средняя суммарная эффективность в нормализации цитокинового статуса во 2 основной группе превышала 1 группу сравнения в смешанной слюне $\geq 17,76\%$; в сыворотке крови – $\geq 14,98\%$; в 3 основной группе соответственно $\geq 25,59\%$ и $\geq 27,478\%$.

Относительно величины до лечения активность нейтрофильной эластазы снижалась на 33,33% ($p \leq 0,05$); катепсина – на 19,05% ($p \leq 0,05$); ОПА – на 38,12% ($p \leq 0,01$); а активность антипротеазных ферментов, напротив, возрастала L1-ПГ – на 11,11% ($p \leq 0,01$); а L2-МГ – на 8,33% ($p \leq 0,05$); соответствующая динамика в сыворотке крови составила 17,81% ($p \leq 0,05$); 22,48% ($p \leq 0,05$); 31,44% ($p \leq 0,05$); 23,19% ($p \leq 0,05$); и 14,34% ($p \geq 0,05$).

Таким образом, использование в лечении РАС базисной терапии (1 группа сравнения) приводит к снижению показателей протеолитических процессов, при этом активность антипротеазных систем снижается незначительно ($p \leq 0,05$), что может быть причиной недостаточной эффективности терапии, хронизации заболевания и формирования рецидивов.

Включение в базовую терапию методов, воздействующих на основные механизмы патогенеза заболевания, резко увеличивает эффективность лечения.

Так, во 2 основной группе после лечения активность НЭ в смешанной слюне снижалась на 50,0% ($p \leq 0,05$); катепсина – на 29,69% ($p \leq 0,05$); ОПА – на 27,77% ($p \leq 0,05$); соответствующая динамика в сыворотке крови составила 25,68% ($p \leq 0,05$); 33,85% ($p \leq 0,01$) и 37,88% ($p \leq 0,01$); активность антипротеолитических ферментов при этом также достоверно возрастала и составила в смешанной слюне по L1-ПГ – 27,77% ($p \leq 0,01$); L2-МГ – 16,67% ($p \leq 0,05$); в сыворотке крови соответственно 30,08% ($p \leq 0,01$) и 26,94% ($p \leq 0,05$)

При этом активность НЭ снижалась в смешанной слюне на 64,71% ($p \leq 0,01$); катепсина – на 42,86% ($p \leq 0,01$); а ОПА – на 61,27% ($p \leq 0,01$); в сыворотке крови соответственно на 32,43% ($p \leq 0,05$); 43,75% ($p \leq 0,01$) и 41,15% ($p \leq 0,01$);.

Активность антипротеолитических ферментов также возрастала до уровней группы контроля: в смешанной слюне активность α I-ПГ увеличивалась на 36,84% ($p \leq 0,05$); и 33,33; в сыворотке крови – на 41,15% ($p \leq 0,05$).

Таким образом, средняя суммарная эффективность нормализации показателей протеиназ-ингибиторной системы во 2 основной группе превышала базовую терапию в смешанной слюне $\geq 26,82\%$; в сыворотке крови $\geq 18,20\%$; соответствующие превышения в 3 основной группе составили $\geq 41,425$ и 31,05%.

В шестой главе проведен **«Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения рецидивирующего афтозного стоматита»** и показано, что установленные патогенетические механизмы развития РАС, ассоциированного с хронической соматической патологией позволили предложить комплексное лечение в рамках которого предложены отдельные методы лечения.

Базовыми методами, позволяющими нивелировать развитие патологии и предотвратить рецидивы РАС являются: тщательный подбор лекарственных препаратов; исключение медикаментов, провоцирующих развитие гистаминоза); исключение продуктов, способствующих гистаминозу или имеющих в составе гистамин или гистаминазу; восстановление нормального биотопа кишечника с применением пробиотиков; витаминотерапия; антиоксидантная и энтиэндотоксиновая терапия; применение антигистаминных препаратов и стимулирование выработки диаминооксидазы. Для лечения больных РАС применялись следующие методы:

– исключение препаратов, способных вызвать развитие гистаминоза (аспирин и его препараты, анальгин, метоклопрамид, декстраны и т.д.);

– диетотерапия, направленная на исключение приёма гистаминсодержащих продуктов.

Основной целью диетотерапии является исключение продуктов, содержащих гистамин и гистидин: орехи, цитрусовые, ананасы, шоколад, яйца, крабы, твердые и плавленые сыры, творог, говяжьи мозги, мясо куриное и кроличье, свиная печень, колбасы, мясные и рыбные консервы, копченая и вяленая рыба, рыбья икра. Показано обильное питье – до 3-литров воды в день, частое дробное питание свежеприготовленными на пару или отварными продуктами; пробиотикотерапия. Для коррекции микробиотопа

кишечника ежедневно курсами по 2–4 недели принимался пробиотик Нарине форте содержащий в своём составе живые штаммы ацидофильных лактобактерий Наринэ ТНСи, а также штаммы бифидобактерий *Bifidum* 791/Баг и *Bifidum Longum*; терапия препаратом, обладающим иммуномодулирующим, пребиотическим и антиоксидантными действиями – Иммуносепом, являясь отечественным препаратом, изготовленным на основе лука содержит в своем составе витамины Е, С, В1, В2, В9 и РР. Концентрат лука способен разрушать стенку патогенных бактерий и условно-патогенных бактерий грибов Кандида, флавоноиды лука активны против патогенов кишечника и пародонтопатогенов, обладает выраженными антиоксидантными свойствами, восстанавливает работу кишечника и печени; детоксикационная терапия энтеросорбентом Атоксин, имеющий дезинтоксикационное, противомикробное и ранозаживляющее действия. Механизм действия препарата обусловлен способностью элиминировать токсины, аллергены, эндотоксины. А также фитосорбента Лимфосан, способствующего элиминации токсинов, восстанавливающего кишечную перистальтику и стимулирующего иммунитет; антиаллергическая и антигистаминная терапия препаратом Эриус и Фенкарол.

Механизм терапевтического действия Эриуса направлен на подавление выхода гистамина из тучных клеток, а также таких эффектов аллергического воспаления как гиперпродукция провоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, экспрессию адгезивных молекул, что обеспечивает снижение сенсibilизации, понижает проницаемость капилляров и развитие отёка тканей.

Фенкарол – антигистаминный препарат, механизм действия которого заключается в блокировании гистаминовых Н₁-рецепторов и активизации энзима диаминооксидазы (гистаминазы), чем и объясняется его высокая эффективность.

Всего пролечено 104 пациента с РАС, разделённые в зависимости от лечения на 3 рандомизированные по половозрастному составу группы:

1-я группа сравнения, включала 35 больных, получавших стандартное базовое лечение;

2-я группа основная (34 пациента), получавших дополнительно к базовой терапии патогенетически ориентированное лечение (исключение препаратов, способных вызвать развитие гистаминоза (аспирин и его препараты, анальгин, метоклопрамид, декстраны и т.д.), диетотерапию, направленную на исключение приёма гистамин содержащих продуктов, нормализацию дисбиоза кишечника пробиотиком – Нарине форте: иммуномодулирующую терапию препаратом, обладающим пробиотическим и антиоксидантными действиями – Иммуносепами детоксикационную терапию энтеросорбентом Атоксин. 3-я основная группа (35 больных) в дополнение к лечению 2-й основной группы принимала антигистаминную терапию препаратами Эриус и Фенкарол по схемам, адаптированным к клинической тяжести РАС.

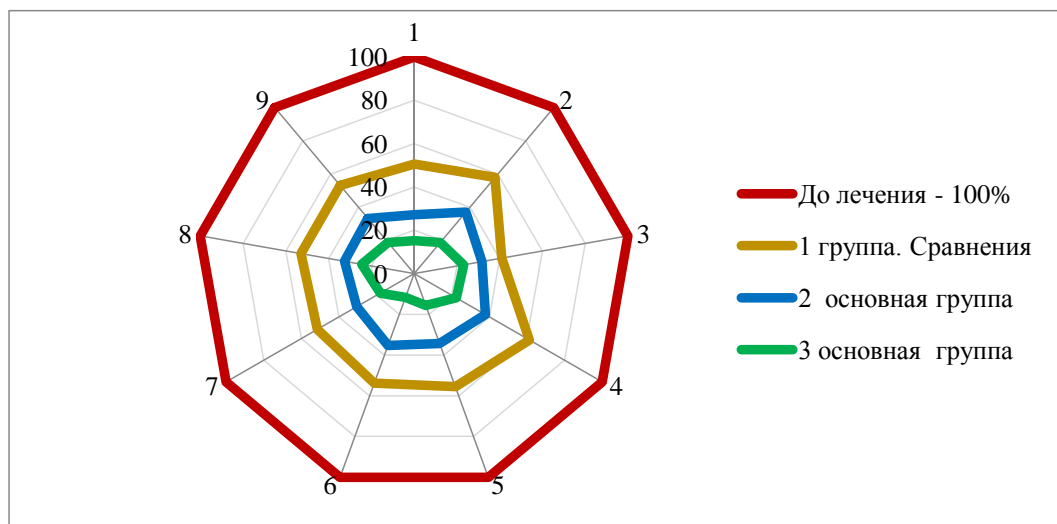
При этом наиболее выраженный эффект лечения установлен в 3 основной группе, несколько ниже – во 2 основной группе и минимальный

выявлен в 1 группе сравнения.

Более весомое снижение уровня гистамина в обеих изучаемых средах организма установлено в 3 основной группе, прием пробиотиков, антиоксидантов и сорбентов сочетался с употреблением антигистаминных препаратов с различным механизмом действия. Так, в 3 основной группе после лечения снижение уровня гистамина в смешанной слюне превосходило группу сравнения $\geq 25,41\%$; а увеличение ДАО и ЦП соответственно $\geq 43,74\%$ и $42,73\%$; в сыворотке крови соответственно $\geq 29,74\%$; $\geq 29,12\%$ и $\geq 21,98\%$.

Соответствующие сдвиги во 2 основной группе были несколько ниже и составили в смешанной слюне по гистамину $\geq 12,93\%$; по ДАО $\geq 26,36\%$ и ЦП $\geq 18,39\%$; в сыворотке крови соответственно $\geq 17,99\%$; $\geq 11,99\%$ и $13,02\%$.

Средняя суммарная эффективность нормализации псевдоаллергической реакции в 3 основной группе превосходила 1 группу сравнения в смешанной слюне $\geq 37,29\%$; в сыворотке крови $\geq 26,95\%$; во 2 основной группе соответственно на $15,88\%$ и $14,33\%$. Результаты обследования больных всех групп после лечения показали, однотипную положительную динамику (см. рис. 3).



1. Самочувствие; 2. Температура тела; 3. Лимфоаденит;
4. Распространенность процесса; 5. Размер элемента; 6. Болезненность;
7. Характеристика краев элемента; 8. Состояние элемента; 9. ИТЗ.

Рис. 3. Сравнительные данные динамики клинических симптомов и тяжести заболевания в сравниваемых группах (в % по отношению к величине до лечения).

При оценке клинической эффективности лечения во всех группах сравнения отмечалось снижение интенсивности выбранных оценочных критериев тяжести РАС: улучшалось общее самочувствие, снижалась температура тела, исчезали явления лимфоаденита. Локально уменьшались в размерах или исчезали афты, уменьшались их размеры, поверхность очищалась от гнойно-некротического налёта.

Максимальная клиническая эффективность лечения установлена в 3-й основной группе, минимальная – в 1 группе сравнения. Сравнительный анализ клинической эффективности лечения показал, что средняя суммарная

клиническая эффективность патогенетически обоснованной терапии (2 основная группа) превосходит стандартное лечение (1 группа сравнения) более чем на $\geq 17,50\%$; а дополнение патогенетической терапии антигистаминными препаратами (3-я основная группа) повышает эффективность базовой терапии более чем на $\geq 26,73\%$; длительности лечения сокращалась соответственно в 1,16 и 1,30 раза.

С клинической точки зрения при оценке эффективности лечения заболевания с рецидивирующим генезом важно дать сравнительный анализ характеристик рецидивов, что является важной характеристикой эффективности отдалённых результатов лечения. Установлено, что включение в базовое лечение патогенетически ориентированных методов лечения (2-я основная группа) приводит к снижению частоты рецидивов в группе в 1,64 раза, при этом дополнение патогенетической терапии антигистаминными препаратами (3-я основная группа) сокращает частоту рецидивов в 3,08 раза; частота рецидивов у 1 больного сократилась соответственно в 1,36 и 2,76 раза; длительность межрецидивного периода увеличилась в 1,27 и 1,50 раза; сроки лечения рецидивов сократились в 1,34 и 1,88 раза; а их тяжесть уменьшилась в 1,31 и 2,86 раза.

Обобщённый сравнительный анализ комплексного лечения больных РАС традиционными и разработанными методами показывает значительный положительный эффект разработанных лечебных схем как по динамике клинической симптоматики, так и по характеристике рецидивов. Необходимо отметить также положительную динамику биохимических и иммунологических показателей тяжести заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора медицинских наук на тему: «**Разработка патогенетической терапии при рецидивирующем афтозном стоматите**» могут быть сделаны следующие выводы и практические рекомендации.

1. Анализ клинического состояния и результатов комплексного медицинского обследования больных РАС показал высокую распространённость и прогрессивное увеличение частоты соматической патологии с нарастанием тяжести РАС: достоверность нарастания частоты патологии желудочно-кишечного тракта в ряду увеличения тяжести РАС по критерию χ^2 Пирсона составило 72,482 ($P \leq 0,01$); патологии органов дыхания $\chi^2=80,133$ ($P \leq 0,01$); заболеваний урогенитальной сферы $\chi^2=89,353$ ($P \leq 0,01$); заболеваний нервной системы $\chi^2=45,715$ ($P \leq 0,01$); аллергологических заболеваний $\chi^2=39,473$ ($P \leq 0,01$). Что предполагает участие в патогенезе РАС системных нарушений гомеостатических механизмов, развитие эндотелиальной дисфункции и псевдоаллергических реакций.

2. У больных РАС на высоте проявлений процесса в смешанной слюне и сыворотке крови зарегистрировано прогрессирующее снижение уровней sIgA, IgM, IgA, повышение уровней sIgG и также нарастание концентрации

провоспалительных цитокинов ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-8 и снижение противовоспалительного маркера ИЛ-10. Ассоциированность выявленных сдвигов с клинической тяжестью РАС свидетельствует не только о снижении иммунного реагирования организма и устойчивости эпителия СОПР при более тяжёлом течении, но и об участии в патогенезе заболевания аллергического компонента.

3. Анализ клинико-биохимических показателей показал, что патогенез развития тяжести РАС на локальном и системном уровнях наряду с нарастанием протеолиза, провоспалительной цитокинами и липопероксикации существенный вклад вносит увеличение содержания молекулы адгезии, повышенное уровня гистамина и снижение активности диаминооксидазы.

4. Установление новых механизмов патогенеза позволило разработать способ лечения больных рецидивирующим афтозным стоматитом, основанный на комплексном воздействии на установленные механизмы патогенеза заболевания, направленный на купирование механизмов системного и локального воспаления, восстановление иммунитета, уменьшение интоксикации, восстановление устойчивости клеточных мембран и снижение сенсibilизации организма.

5. Доказана высокая клиническая эффективность разработанного метода лечения, при этом включение иммунорегулятора, пробиотика, сорбционной и антиоксидантной терапий в лечение РАС повышает клиническую эффективность базовой терапии более чем на $\geq 17,50\%$; а дополнение патогенетической терапии антигистаминными препаратами – более чем на $\geq 26,73\%$; длительности лечения сокращаются соответственно в 1,16 и 1,30 раза.

6. Использование нового метода терапии РАС позволяет добиться существенного улучшения показателей основных патогенетических механизмов, детерминирующих тяжесть течения РАС. Так, после лечения средняя суммарная эффективность нормализации иммуно-метаболических нарушений при включении иммунорегулятора, пробиотика, сорбционной и антиоксидантной терапий в лечение РАС превышает эффективность базового лечения в смешанной слюне более чем на 20,01%; в сыворотке крови – более чем на 20,81%; при дополнительном использовании антигистаминовой терапии эта эффективность повышается уже соответственно на 20,81% и 35,32%.

7. Использование нового метода лечения приводит к существенному снижению тяжести клинического течения рецидивов: при включении в базовое лечение патогенетически ориентированных методов частота рецидивов сокращается в 1,64 раза; при дополнении патогенетической терапии антигистаминными препаратами – в 3,08 раза; частота рецидивов сокращается соответственно в 1,36 и 2,76 раза; длительность межрецидивного периода увеличивается в 1,27 и 1,50 раза; сроки лечения рецидивов сокращаются в 1,34 и 1,88 раза; а их тяжесть уменьшается в 1,31 и 2,86 раза.

**SCIENTIFIC CENTER UNDER THE DIRECTION
OF THE TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE
DSc.28.12.2017.Tib.59.01 DIGITAL SCIENTIFIC COUNCIL**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

KHABIBOVA NAZIRA NASULLOYEVNA

**DEVELOPMENT OF PATHOGENETIC THERAPY
FOR RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS**

14.00.21 – Stomatology

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF THE
DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES (DSc)**

TASHKENT-2019

The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2017.3.DSc/Tib255

The doctoral dissertation was carried out at Tashkent State Dental Institute and Bukhara Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council at (www.tsd.uz) and on the website of «ZiyoNet» Information and Educational Portal at (www.ziyo.net).

Scientific consultants: **Khabilov Nigmon Lukmonovich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Serpil Karaoglanoglu**
Doctor of medical sciences, professor (Turkey)

Gulyamov Surat Saidvaliyevich
Doctor of medical sciences, professor

Sabirova Rikhsi Abdukadirovna
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Russian National Research Medical University
named after N.I. Pirogov (Russian Federation)**

The defense of the dissertation will be held on «__» _____ 2019 at ____ at the meeting of the Scientific Council № DSc 28.12.2017.Tib.59.01 at Tashkent State Dental Institute (Address: Makhtumkuli str., Yashnobod district, 100047 Tashkent city. Tel/Fax: +998 (71)-230-20-65, e-mail: tdsi2016@mail.ru).

The doctoral dissertation (DSc) can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent State Dental Institute (registered under №_____). Address: Makhtumkuli str., Yashnobod district, 100047 Tashkent city. Tel/Fax: +998 (71)-230-20-65.

The abstract of dissertation was distributed on «__» _____ 2019 y.
(Registry record № _____ dated «_____» _____ 2019 y.).

J.A. Rizayev
Chairman of the Scientific Council for the Award of Scientific
Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

L.E. Khasanova
Scientific Secretary of the Scientific Council for the Award of
Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

O.E. Bekjanova
Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council
for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical
Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the doctoral dissertation (DSc))

The aim of the research: improving the effectiveness of treatment of recurrent aphthous stomatitis by correcting the mechanisms of formation and persistence of systemic inflammation.

The object of the study were 212 patients aged 18–59 years with recurrent aphthous stomatitis, who were in the period 2014–2018. In the scientific and practical medical centers at the Bukhara State Medical Institute, as well as patients who were treated at the dental clinic of the Bukhara region, the control group consisted of 40 healthy people.

Scientific novelty of the research is as follows:

the association of the severity of the ASD disease with the prevalence of comorbid pathology, capable of initiating not only local and systemic immunometabolic changes, but also pseudo-allergic reactions, has been proved;

a new concept of the pathogenesis of recurrent aphthous stomatitis is substantiated, according to which adhesion molecules and indicators of pseudo-allergic load play an important role in the formation of disease severity along with immunological changes, increased proteolysis, pro-inflammatory cytokinemia, and increased lipid peroxidation products;

for the first time, a new treatment method has been developed that includes the combined use of antihistamines with different pharmacological trends, combined with basic therapy, depending on the severity of the course of the disease;

pathogenetically substantiated criteria for the severity of the disease and the effectiveness of treatment have been determined, including the levels of adhesion molecules, histamine and the histamine antioxidant diamine oxidase enzyme;

a new comprehensive method for the treatment of recurrent aphthous stomatitis at the local (mixed saliva) and system (blood serum) levels has been developed.

Implementation of the results of the study. The obtained scientific results on prevention and treatment of HRA in patients are introduced into practical health care:

methodological recommendations “The inclusion of probiotics in the complex treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis” were approved (conclusion № 8 n-r / 270 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated June 25, 2019). These recommendations allowed to increase the effectiveness of treatment by including probiotics in the complex treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis;

methodical recommendations “Oral microflora in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis” were approved (conclusion № 8 n-r / 268 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated June 25, 2019). These recommendations made it possible to assess the microflora of the oral cavity with the provision of etiopathogenetic information on chronic recurrent aphthous stomatitis in patients;

Methodological recommendations “A new approach to the diagnosis,

prognosis, treatment outcome of chronic recurrent aphthous stomatitis” (opinion № 8 n-r / 269 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated June 25, 2019) were approved. These recommendations allowed us to develop new methods for the diagnosis of chronic recurrent aphthous stomatitis.

The obtained scientific results on the development of pathogenetic therapy for recurrent aphthous stomatitis have been introduced into practical healthcare, in particular, in the practice of the regional dental clinic of Kashkadarya and Khorezm regions, dental clinic of Taylak district of Samarkand region, dental clinic of Vabkent and Gijduvan districts of Bukhara region (conclusion № 8 n-z / 201 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated November 19, 2019). The practical implementation of the results allowed a significant reduction in the frequency of clinical relapses, as well as an improvement in the quality of life of patients with these diseases.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, conclusion and a list of used literature. The volume of the dissertation is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Khabibova N.N. Characteristic features of free-radical processes and antioxidant protection in the oral cavity during chronic recurrent aphthous stomatitis // European Science Review. - 9-10 2018. - P. 191-193 (14.00.00; № 6).
2. Khabibova N.N. Changes in biochemical and immunological indicators mixed saliva of patients with chronic recurrent aphthous stomatitis // European journal of pharmaceutical and medical research – 2018. – (5)11 – P. 143-145. Impact Factor – 4,897.
3. Хабибова Н.Н. Клинико-биохимические особенности течения псевдоаллергических вариантов хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Проблемы биологии и медицины. – 2018. - № 4(104) – С. 220-222. (14.00.00; № 19)
4. Хабибова Н.Н., Саидов А.А., Саидова М.Р. Сурункали рецидивирловчи афтозли стоматитда липидларни перекис оксидланишини ўзига хос хусусиятлари ва оғиз бўшлиғи тантиоксидант химоясининг ҳолати // Тиббиётда янги кун. - №3 (23). – 2018. – С.61-63. (14.00.00; № 22)
5. Хабибова Н.Н., Ахмадалиев Н.Н. Оценка защитной системы слизистой оболочки ротовой полости при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите // Вестник ТМА. – 2019. - №3. (14.00.00; № 13).
6. Хабибова Н.Н., Хабилов Н.Л. Роль адгезивных молекул в развитие афтозного стоматита // Stomatologiya. – Ташкент, 2019. - №3. – С.32-36 (14.00.00; № 12).
7. Khabibova N.N. Clinical characteristics of patients with recurrent aphthous stomatitis // Annals of international medical and dental research. – 2019. – Vol.5, Issue 5. - P. 64-66. Impact factor – 0,676
8. Хабибова Н.Н., Хабилов Н.Л. Оценка сосудисто-тканевых расстройств и регионарного кровотока при хроническим рецидивирующим афтозном стоматите // Тиббиётда янги кун. - 2019. - 3(27). – С.262-266 (14.00.00; № 22).
9. Khabibova N.N., Khadjimetov A.A. Some occurrence aspects of chronic recurrent aphthous stomatitis of the oral cavity // Global Journal of Medical, Physical and Health Education. – 2019. - Vol. 7 (3). - P. 284-286. Impact factor – 0,676.
10. Khabibova N.N. Characteristic features of the biochemical indicators of mixed saliva in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis // Global Science Research Journals. - 2019. - Vol.7 (8). – P.521-526. Impact factor – 6,396.
11. Хабибова Н.Н. Динамическая оценка стоматологического статуса пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом // Медицинские новости. - 2019. - №11. – С.65-67 (14.00.00; № 82).

12. Khabibova N.N. The importance of adhesive molecules in the development of aftosis stomatitis // Тиббиётда янги кун. - 2019. – №4. – С. 45-50. (14.00.00; № 22).

II бўлим (II часть, II part)

13. Хабибова Н.Н., Авезова С.М. Эффективность иммуномодулятора «Гепон» при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Биология и интегративная медицина. – 2019. - №2. – февраль (30). – С.43-51.

14. Хабибова Н.Н., Атоева М.А., Сабиров Ш.С., Наврузова Л.Х. Методы лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей местными препаратами. Республика Узбекистан // Авторское произведение. - № ЕС-01-002082. – 12 декабря 2018: Международный депозитарий авторских произведений.

15. Хабибова Н.Н. Оғиз бўшлиғи стоматитларини даволашда атибактериал ва пролиферацияловчи микросфералардан фойдаланиш. Патент. IAP 20190299 17.07.2019.

16. Khabibova N.N., Akhmadaliev N.N. Diagnosis and prognosis of chronic recurrent aphthous stomatitis // 4th international eduinex multidisciplinary conference. June 2019. Special issue European Journal of Business and social Sciences, 2019. – P. 52.

17. Хабибова Н.Н. Комплексное лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита у взрослых // Стоматологиянинг долзарб муаммолари. Бухоро, 2019. - 29-30- март. – Бухоро, 2019. – Б.12.

18. Khabibova N.N. Studying biochemical and cytokine markers of inflammation in the oral liquid and blood in patients with CHRAS // LXI International Correspondence Scientific and Practical Conference «European Research: Innovation in Science, Education and Technology». July 25-26, 2019. London, United Kingdom, 2019. – P.39-42.

19. Хабибова Н.Н. Оценка сосудисто-тканевых расстройств и регионарного кровотока при рецидивирующем афтозном стоматите // Всероссийская научно-практическая конференция по стоматологии: Дагестанский государственный медицинский университет. – Махачкала, 2019.

20. Khabibova N.N. Local humoral factors of the immune protection in patients with CHRAS // International scientific review 2019. - №1 (41). - Russian impact factor 0,25. LXI international correspondence scientific and practical conference «International scientific review of the problems and prospects of modern science and education». - (Paris. France. August 21-22, 2019). - P.39-41.

21. Khabibova N.N. Some aspects of the origin of chronic reitriding aphthosis of the oral cavity // International conference on Word sciens and education. Case of Asia. - Indonesia, 2019. – Vol.4. - 2 с.

22. Хабибова Н.Н. Аралашган сўлакнинг биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларини кўллаш йўли билан сурункали рецидив афтоз стоматитни эрта ташхислаш учун дастур // Свидетельство № DGU 06506, 23.05.2019.

23. Хабибова Н.Н. Микрофлора полости у больных хроническим рецидивирующим афтозном стоматитом: Методические рекомендации.- Бухара, 2019. – 32 с.

24. Хабибова Н.Н. Новый подход к диагностике, прогнозированию исхода лечения хронического рецидивирующим афтозном стоматитом: Методические рекомендации. - Бухара, 2019. – 28 с.

25. Хабибова Н.Н. Включение пробиотиков в комплексное лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита: Методические рекомендации. – Бухара, 2019. - 29 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



Разрешено к печати: 30 ноября 2019 года
Объем – 3,6 уч. изд. л. Тираж –100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0476 -2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru