

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

АЛИМОВА ДОНО МИРЖАМОЛОНА

**ҚАЙТАЛАНУВЧИ АФТОЗ СТОМАТИТНИ ТАШХИСЛАШ,
ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИНИНГ КЛИНИК-
ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

14.00.21 – Стоматология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the Doctoral (DSc) Dissertation Abstract

Алимова Доно Миржамоловна

Қайталанувчи афтоз стоматитни ташхислаш, даволаш ва профилактикасининг клиник-патогенетик аспектлари 3

Алимова Доно Миржамоловна

Клинико-патогенетические аспекты диагностики, терапии и профилактики рецидивирующего афтозного стоматита..... 29

Alimova Dono Mirjamolovna

Clinical-pathogenetic aspects of diagnostics, therapy and prevention of recurrent afthouse stomatitis..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of pulished works 59

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

АЛИМОВА ДОНО МИРЖАМОЛОНА

**ҚАЙТАЛАНУВЧИ АФТОЗ СТОМАТИТНИ ТАШХИСЛАШ,
ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИНИНГ КЛИНИК-
ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

14.00.21 – Стоматология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.1.DSc/Tib341 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб саҳифасида www.tdsi.uz ва «Ziynet» ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Бекжанова Ольга Есеновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Копбаева Майра Тайтолеуовна (Қозоғистон)
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Антонова Александра Анатольевна (Россия)
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гулямов Суръат Саидвалиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етақчи ташкилот:

А.И. Евдокимов номли Москва давлат тиббий-стоматология университети (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат стоматология институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил:100047, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани, Махтумқули кўчаси, 103-уй. Тел./факс: (+99871) 230-20-65; факс: (+99871) 230-47-99; e-mail: tsdi2016@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент давлат стоматология институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100047, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани, Махтумқули кўчаси, 103-уй. Тел.: (+99871) 230-20-65.

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Н. Қ. Хайдаров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори

Л. Э. Хасанова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Х. И. Ирсаиёв

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий
семинар раиси ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотация)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зурурати. Жаҳонда сўнги ўн йиллик давомида оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг сурункали касалликларини олдини олиш ва даволаш муаммосига сезиларли даражада эътибор қаратилмоқда. Қайталанувчи афтоз стоматит (ҚАС) оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг (ОБШҚ) энг кенг тарқалган патологияларидан бири бўлиб ҳисобланади, "...у ахолининг умумий сонини 5,0-35%да қайд этилади. Турли популяциялар орасида афталарни учраш сони 5%дан 20% чегарасида ўзгариб туради..."¹. Жаҳон миқёсида касалликнинг юқори даражада тарқалганлиги ва даволаш самарадорлигининг пастлиги, шунингдек янада оғир шаклга доимий ўтиш ҳавфининг юқорилиги мазкур касалликни ташхислаш ва даволашнинг самарали усулларини соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этиш заруриятини кун тартибига белгилайди.

Жаҳонда оғиз бўшлиғи касалликларини олдини олиш, ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш мақсадида кенг кўламли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу билан боғлиқ ҳолда қайталанувчи афтоз стоматитни келиб чиқишининг ўзига хослигини аниқлаш; тизимли ва маҳаллий иммунометаболик жараёнларни бузилишини ҳисобга олган ҳолда организмнинг ички муҳитидаги ўзгаришлар фонидида қайталанувчи афтоз стоматитни ривожланиш сабаблари асосланмоқда; Ахолини кундалик скрининги ва касалликни оптимал ташхислаш бўйича чора тадбирлар такомиллаштирилмоқда, ташхислаш ва даволаш алгоритми, шунингдек ремиссия муддатини узайтирувчи чора тадбирлар ишлаб чиқилмоқда. ҚАСни кенг тарқалганлиги ва даволаш самарадорлигининг пастлиги, ҳамда оғирроқ шаклига доимий трансформация хавфи бўлганлиги сабабли уни ижтимоий ахамияти ўринли ва касалликни янги патогенетик механизмини ишлаб чиқиш ва ҚАСни даволашни такомиллаштириш заруриятлидир.

Янги Ўзбекистонни барпо этиш жараёнида мамлакатимизда тиббиёт соҳасини жаҳон стандартлари даражасида ривожлантириш доирасида ОБШҚ касалликларини эрта ташхислаш, шунингдек ахоли ўртасида уларнинг асоратлари сонини камайтириш бўйича кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. «...Ахолига тиббий ёрдам кўрсатишнинг ҳаммабоплиги ва самарадорлиги, сифатини ошириш ҳисобига, шунингдек тиббий стандартизация тизимларини шакллантишини, даволаш ва ташхислашни юқори технологияли усулларини жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризацияни самарали моделларини яратиш, касалликларни олдини олиш ва соғлом турмуш тарзини қўллаб қувватлаш ...»² вазифалари белгиланган. Бу борада ҚАСни ўз вақтида эрта ташхислаш ва даволашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш, унинг клиник кечиш ва учрашиш даражасини оғирлашиши ҳамда бу патологияни "ёшариш" тенденциясини аниқлаш, юқори наслий мойиллик омилларини очиб бериш ҳамда ҚАСнинг

¹ ЖССТ маълумотида кўра, 2014

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

ривожланишини турли даврларида яллиғланишнинг ўткир фазасида оқсиллар даражаси ва цитокин мувозанатини баҳолашнинг клиник-ташхисий аҳамиятини очиқ бериш, касалликни даволаш ва ташхислаш самарадорлигини оширишга йўналтирилган тадқиқотларни яна чуқур амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тугрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июнидаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2022 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устивор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устивор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи.³

ҚАСни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқот ишлари жаҳонда, жумладан қуйидаги етакчи илмий марказлар ва олий таълим муассасаларида олиб борилмоқда: University of Pennsylvania (АҚШ), University College London (Буюк Британия), King’s College Dental Institute (Буюк Британия), Medical University of Lodz (Польша), Universidad CEU San Pablo (Испания), Universidade Federal, de Minas Gerais (Бразилия), University Hospital Rigshospitalet (Дания), Seoul National University, Yonsei University (Корея), Harvard School of Dental Medicine (АҚШ), University of Oslo (Норвегия), Malaysian Dental Council (Малазия), University of Dundee (Шотландия), Cardiff University (Англия), University of Sydney, University of Western Australia (Австралия), Tel Aviv University (Исроил), The Nippon Dental University (Япония), Hokkaido University (Япония), University of Sichuan, Peking University (Хитой) ва Тошкент давлат стоматология институти (Ўзбекистон).

ҚАСнинг янги патогенетик жабҳаларини аниқлаш ва улар асосида такомиллаштирилган самарали даволаш усулларини ишлаб чиқишга қаратилган кенг кўламли тадқиқотлар натижасида бир қатор салмоқли илмий натижалар олинган, жумладан: ушбу касаллик беморларда ҳар йили камида 4 марта турли кўринишларда қайталаниб туриши аниқланган (University of Pennsylvania, АҚШ); касалликнинг алоҳида турлари қайси ёшда илк бора

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.upenn.edu; www.ucl.ac.uk; www.kch.nhs.uk; www.en.umed.pl; www.uef.fi; www.uspceu.com; www.ufmg.br; www.rigshospitalet.dk; www.snu.ac.kr; www.yonsei.ac.kr; hsdm.harvard.edu; www.uio.no; www.mdc.moh.gov.my; www.dundee.ac.uk; www.cardiff.ac.uk; www.sydney.edu.au; www.uwa.edu.au; www.tau.ac.il; www.ngt.ndu.ac; www.hokudai.ac.jp; www.scu.edu.cn; www.pku.edu.cn; www.tsd.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

намоён бўлишига аниқлик киритилган (University Department of Oral Medicine, Surgery and Pathology, Буюк Британия); ҚАСни эрта аниқлаш, олдини олиш ва даволашнинг замонавий стандартлари ишлаб чиқилган (University College London, Буюк Британия); ҚАСнинг юзага келишида ва оғир кечишида яллиғлантирувчи цитокинлар миқдори ошиши билан намоён бўлувчи цитокинлар дисбалансининг аҳамияти исботланган (GKT Dental Institute London, Буюк Британия); иммуномодуляторларни назоратсиз қўлланилишини ҚАСга сабаб бўлиши кўрсатилган (Medical University of Lodz, Польша); оғиз бўшлиғининг шиллик қавати (ОБШҚ) касалликлари ривожланишида TNF-а гени полиморфизмининг таъсири исботланган (University Hospital Rigshospitalet, Дания); ҚАСнинг патогенезини инобатга олувчи даволаш усуллари такомиллаштирилган (Yonsei University, Корея); афтоз стоматитнинг қайталанишини камайтиришга йўналтирилган янги даволаш алгоритмлари ишлаб чиқилган (Harvard School of Dental Medicine, АҚШ); ушбу касалликнинг эпидемиологиясини, диагностикасини, патогенетик комплекс даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштириш бўйича чора тадбирлар ишлаб чиқилган (Тошкент давлат стоматология институти (Ўзбекистон)).

Жаҳонда ҚАСли беморларни ташхислаш, патогенетик даволаш ва олдини олишни такомиллаштиришга қаратилган қуйидаги устивор йўналишлар бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда: ушбу касаллик ривожланишига олиб келувчи янги этиологик ва патогенетик омилларни, шу жумладан генетик полиморфизмнинг ва бошқа наслий омилларнинг, герпес вирусининг, яллиғланишнинг ўткир даври оксиллари миқдорининг ўрнини аниқлаш; буккал эпителиоцитларда юзага келувчи цитогенетик ва ядросидаги кариологик ўзгаришларни ўрганиш; яллиғлантирувчи цитокинлар экспрессиясини бошқарувчи генларнинг полиморфизмлари билан ҚАСнинг юзага келиши ва клиник кечиш оғирлиги орасидаги боғлиқлик даражасини комплекс молекуляр-генетик изланишлар ёрдамида баҳолаш кабилар мухимдир .

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги ўн йилликда ҚАСли беморларни ташхислаш ва даволаш муаммолари маҳаллий ва хорижий олимларнинг ишларида ўрганиш давом этмоқда. ҚАСни тарқалишини ўрганиш хорижда жуда ҳам долзарб, сўнгги бир неча ўн йилликда тадқиқотларнинг сезиларли катта қисми уни ўрганишга бағишланган. ҚАС билан оғриган беморларда механик шикастланишлар, стресс ёки бактериал ҳамда вирусли антигенлар каби баъзи триггер омилларга кучайган иммунологик жавоб кузатилади. ҚАСнинг генетик детерминланганлигини афтни қариндошлар ўртасида юқори даражада тарқалганлиги кўрсатади (Бодиенкова Г.М., Титова Ж.В. 2015, Gallo С.В., Mimura М.А. 2009, TaitWojno E.D. 2019, Zhang M., Xu J. 2017). Морфофункционал, физик-кимёвий ва биокимёвий кўрсаткичларни ўзгариши билан намоён бўлувчи турли экзоген ҳамда эндоген омиллар таъсири остида юзага келувчи ички гомеостазнинг бузилишини ўрганилиши, ядроларнинг морфологик бузилиши бўйича аниқланадиган ОБШҚ эпителийсининг қиёсий ўзгаришларига олиб келади.

(Артемяева И.А., 2019, Гасюк Н.В. 2017, Калаев В.Н. 2014, Мейер А.В., Дружинин В.Г. 2010, Sachin J. 2013). Ҳозирги вақтда исботландики, ҚАСнинг патогенезида ҳавфли ўсма некрозининг омили альфа (TNF- α), интерлейкин-1b каби яллиғланиш олди цитокинлари муҳим рол ўйнайди (Бодиенкова Г.М. 2015, Slebioda Z., Szponar E. 2013, Sun M., Fu S.M. 2013, Wu D., Xin J. 2018).

Бизнинг мамалакатимизда қатор муаллифлар ОБШҚ касалликлари, шу жумладан ҚАСни даволаш, ташхислаш ва олдини олишнинг янги усулларини излаш ва ўрганиш устида иш олиб борганлар. Д.М.Рустамовнинг тадқиқотларида (2007) ҚАСли беморларга энзим-даволаш тизими ишлаб чиқилган, бу эса ўз навбатида айланиб юрувчи иммун мажмуалар клиренсига ва фаол элиминацияга сабаб бўлди; У.А. Шукурова (2009) дисбиотик ўзгаришли ҳомиладорларда ҚАСни зарарлаш даражасини ва ОБШҚ нинг ҳимоя реакциясини пасайиши билан оғиз бўшлиғининг номахссус чидамлилигини камайишини ўрганди, шунингдек оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг қизил ясси лишайини клиник патогенетик даволаш механизминини ишлаб чиқди (2018); С.Х. Юсупалиходжаева (2019) оғиз бўшлиғи шиллик қавати кандидозини этиопатогенетик даволашни такомиллаштирди; Н.Н. Хабибова (2019) пробиотиклар, иммуномодулирловчилар ва дезинфекцияловчи воситаларни қўллаш билан ҚАСни даволаш схемасини ишлаб чиқди.

Шу билан боғлиқ ҳолда ҳозирги кунда ҚАСнинг оғирлик даражаси ўсиши сабабли, қайталанувчи афтоз стоматитни ривожланишининг патогенетик механизмларини ташхислашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш зарур, бу эса кенг қамровли чуқур текширишларни ўтказишни, ҚАСни даволашни шахсийлаштирилган патогенетик усулларини ишлаб чиқиш ва олдини олиш талаб этади, бу эса ўз навбатида диссертация ишининг долзарблиги ва заруриятини кўрсатади. Бу мазкур диссертацион тадқиқот ишини ЎЗР даги илмий тадқиқот ишларининг устивор йўналишларига мослигини белгилаб беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 011400196 “Ташқи омиллар муҳити таъсирини ҳисобга олиб, асосий стоматологик касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш усулларини ишлаб чиқиш ҳамда яхшилаш” мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қайталанувчи афтоз стоматитни клиник диагностик маълумотлари, герпес вируснинг оғирлик даражаси ва яллиғланиш олди цитокинлар генларининг полиморфизминини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш, даволаш ва профилактик чораларини оптимизациялаш усуллари бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Ўзбекистон Республикасида қайталанувчи афтоз стоматитни учраш сонини, клиник кечишининг оғирлигини ва даволаш-ташхислаш ёрдамнинг даражасини ўрганиш;

қайталанувчи афтоз стоматитли беморларда наслий оғирлашувини ва уни касалликни клиник кечиш оғирлиги билан ассоциациясини ўрганиш;

қайталанувчи афтоз стоматитнинг биомаркерлари сифатида оғиз бўшлиғининг шиллиқ қавати колониал чидамлилигини ва буккал эпителиоцитларнинг функционал ҳолатини ўрганиш;

яллиғланиш олди цитокинлари генларининг полиморф вариантларини молекуляр-генетик тестлаш натижалари бўйича қайталанувчи афтоз стоматитни ривожланиш ҳавфи ва клиник кечиш оғирлигини аниқлаш;

қайталанувчи афтоз стоматитни ривожланишида ва клиник кечишини оғирлигида герпес вирусли зарарланишнинг ролини тавсифлаш;

қайталанувчи афтоз стоматитни патогенезида цитокинлар мувозантининг ва яллиғланишнинг ўткир фазасидаги оқсиллар ролига тавсиф бериш;

яқуний клиник статус, буккал эпителийнинг ҳолати, герпес вирусли зарарланиш даражаси ва яллиғланиш олди цитокинларининг IL-1b + 3953 локуси ҳамда TNF – α генининг -308 G–A локус генлари полиморфизмига боғлиқ холда қайталанувчи афтоз стоматитни шахсийлаштирилган даволаш ва қайталанишини олдини олиш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент давлат стоматология институти терапевтик стоматология клиниксида амбулатор даволаниш қабул қилган (2014-2019 йй.) 18 ёшдан 60 ёшгача бўлган ҚАС билан оғриган 143 нафар беморлар олинган. Назорат гуруҳи сифатида ОБШҚ патологик ўзгаришлари бўлмаган 46 киши иштирок этган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қайталанувчи афтоз стоматит билан оғриган беморларнинг фиброзли ва чандиқли шакли, оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватидаги буккал эпителиоцитлар, оғиз бўшлиғи суюқлиги, қон зардоби ташкил этди.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқот бажаришда клиник, иммунологик, генетик, биокимёвий, патоморфологик, статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ҚАСнинг клиник кечиш ва учрашиш даражасини оғирлашиши ҳамда бу патологияни “ёшариш” тенденцияси аниқланиб, шу сабабли касалликнинг максимал даражаси ёш ва ўрта ёшли беморлар диапазонида учрашиши исботланган;

ҚАСнинг юқори ҳавф гуруҳига кирувчи беморларда ва уларнинг ота-онаси ҳамда икки ва ундан ортиқ касалланган ака ва опа-сингилларида TNF α 308 G–A локусидаги ва IL-1B 3954 C–T локусдаги генлар полиморфизмининг мавжудлиги аниқланган, бунинг натижасида ҚАСнинг юқори наслий мойилликга эга эканлиги исботланган;

ҚАСни қайталаниши ва кечиш оғирлигини маркери сифатида цитогенетик ва кариологик бузилишлар, колониал чидамлилиги ҳамда буккал эпителиоцитлар ядросининг электрокинетик ҳаракатчанлиги даражасининг клиник –диагностик аҳамияти исботланган;

яллиғланиш олди цитокинлари генлар полиморфизми ҚАСнинг ривожланиш ҳавфи ва унинг клиник кечиш оғирлиги билан ассоциацияси

яллиғланиш олди цитокин генлар полиморфизми TNF α генининг локуси 308 G-A ва IL-1B генининг локуси 3954 C-T билан комплекс, яллиғланиш олди цитокинемиясида яллиғланиш олди цитокинлари полиморфизм генларини роли исботланган;

ҚАСни ривожланишида герпес-вирусли инфекциянинг этиопатогенетик роли исботланган, унинг мавжудлиги ва оғирлик даражаси герпес вирус инфекциясининг IgG ва IgM синфларининг махсус антитаначаларини титри диагностик аҳамиятли боғлиқликга эга бўлиб, бу эса ташхис пайтида, даволаш самарадорлигини кузатувида ва қайталаниш ҳолатларини башоратида герпесвирус инфексиясининг турини баҳолаш зарурлик аҳамиятга эгалиги исботланган;

ҚАСнинг ривожланишини турли даврларида яллиғланишнинг ўткир фазасидаги оксиллар даражаси ва цитокин мувозанатини баҳолашнинг клиник-ташхисий аҳамияти аниқланган бўлиб, бунинг натижасида яллиғланиш олди цитокинларининг устунлиги билан цитокин мувозанатини бузилишини аҳамиятли ўсиши ва С-реактив оксил ҳамда фибриноген концентрациясининг ортиши, шунингдек церрулоплазмин кўрсаткичининг пасайишини ҚАСнинг патогенезида аҳамиятга эга эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйдагилардан иборат:

ҚАСда қайтланишларни ташхислаш, даволаш ва олдини олишда клиник, анамнестик ва молекуляр-генетик мезонларни сезиларли кенгайтиришга ва тиббий ёрдам сифатини оширишга олиб келиши асосланган;

тизимли яллиғланиш даражаси ва герпес вирусли зарарланиш тавсифи ҳамда мавжудлиги ҳамда буккал эпителиоцитларнинг чидамлилиги ва ядросининг шикастланишини цитогенетик кўрсаткичлари бўйича касаллик қайталанишини ташхислаш, даволаш ва олдини олишга янгича ёндошувлар таклиф этилган;

патологиянинг оғир клиник шаклларини (ўрта ва оғир) ривожланиш хавфининг генетик белгилари бу гетрозиготли С/Т генотиби ва IL-1B генининг С/Т 3595 полиморфизмининг гомозиготли С/С генотипини ташувчи комбинацияси бўлиб хисобланиб, бу эса Т аллелини ташувчи барча беморларда касаллик хафини оширишига олиб келиши аниқланган;

буккал эпителиоцитларнинг шикастланган ядроларини, уларнинг колониал чидамлилигини ва электрокинетик фаоллигини тўғрилашни ўз ичига қамраб олган, қайталанишларни патогенетик қиёсий даволаш ва олдини олиш (Траумель крем), герпес вирусли зарарланиш (Улкарил ва Гроприносил) нинг даражаси ва тавсифи ҳамда тимизли яллиғланиш жавоби (иммуномодулятор Деринат) ишлаб чиқилган;

яқуний клиник статус, буккал эпителиининг ҳолати, герпес вирусли зарарланиш ва IL-1b яллиғланиш олди цитокинларининг + 3953 локуси ҳамда TNF – α генининг -308 G–A локус генлари полиморфизмига боғлиқ ҳолда қайталанувчи афтоз стоматитни қайталанишини олдини олиш ва даволашни шахсийлаштириш алгоритминини ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган замонавий назарий ёндашувлар, бажарилган тадқиқотларнинг услубий

жиҳатдан мақсадга мувофиқлиги, беморлар сонининг етарлиги, қўлланилган усулларнинг мослиги ҳамда замонавийлиги, уларнинг клиник, иммунологик, генетик, биохимик, патоморфологик ва статистик усуллар асосида қайталанувчи афтоз стоматитнинг замонавий ташхиси, шахсийлаштирилган даволаш алгоритми ва касалликнинг олдини олишни ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса олган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти назарий-услубий аҳамиятга муолик ишлаб чиқилган хулоса ва таклифларнинг буккал эпителиоцитлар ҳолатининг миқдорий ва сифатий кўрсаткичларидан фойдаланиш, ҚАСни ташхислаш ва даволашни ортималлаштиришга хизмат қилиши ҳамда ҚАСнинг ривожланиш ҳавфини, унинг клиник кечиш оғирлигини ва цитокин статус кўрсаткичларини ўрнатиш учун яллиғланиш олди ген цитокинлари полиморфизмини молекуляр-генетик тадқиқ қилиш зарурияти асослаб берилгани, шунингдек касалликни ривожланиш ҳавфида герпес вирусли зарарланиш типининг роли очиб берилгани, патологиянинг оғирлиги ва қайталанишга қарши даволаш мезонлари сифатида яллиғланишнинг ўткир босқичида оксиллар ҳамда цитокин мувозанатининг роли кўрсатиб берилганлиги билан изоҳланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ҚАСда даволашни шахсийлаштириш в қайталанишларни олдини олишда клиник, анамнестик, цитологик, мелекуляр-генетик, биокимёвий ва вирусологик мезонлар ишлаб чиқилганлигида ҳамда кечиш оғирлигини, қайталаниш кескинлигини, наслий оғирлигини, бемор гентипи, герпесвирус даражаси ва тавсифини, тизимли яллиғланиш реакция ҳолатини ҳисобга олган ҳолда патогенетик йўналтирилган даволашни буюриш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий этилиши. Қайталанувчи афтоз стоматитни ташхислаш, даволаш ва профилактикасининг клиник-патогенетик аспектлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Касалликни қайталанишини ривожланиш ҳавфини башорат қилиш асосида оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати афтоз стоматитини зўрайишини олдини олиш» мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 21 декабридаги 8н-р/194-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши ҚАС билан касалланган беморларни назорат қилиш самарадорлигини оширишга, ўз вақтида янада самарали даволаш схемасини тайинлашга, амалга оширилган даволашнинг самарадорлигини оқилона баҳолашга ва эришилган ремиссиянинг барқарорлигини тахмин қилишга ва шу сабабли ҳар бир бемор учун терапевтик ва профилактика чоралари схемасини самарали ишлаб чиқиш имконини берган;

«Қайталанувчи афтоз стоматитни мажмуавий даволашда Улкарил дори воситасини қўллашни клиник самарадорлиги» мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 23 ноябридаги 8н-р/479-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши

ҚАСнинг рецидив сонини 2-3 мартадан кўпроқ қисқаритришга, рецидив оғирлигини эса 3,60 барабарга камайтириш имконини берган;

«Сурункали қайталанувчи афтоз стоматитли беморларни мажмуавий даволашда Гроприносин иммуномодуляторининг самарадорлиги» мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 23 ноябридаги 8н-р/480-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши тизимли ва маҳаллий ялғиғланиш кўрсаткичлари даражасини сезиларли даражада пасайтириши имкониятини яратган, бу клиник кечишига, афт элементларнинг эпителизатсияси вақтига ва ҚАС қайталаниш частотасига ижобий таъсир кўрсатиш имконини берган;

ҚАСни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш самарадорлигини ошириш бўйича илмий натижаларнинг олинган маълумотлари соғлиқни сақлаш, шунингдек ТДСИ клиникасининг терапевтик стоматология бўлими амалиётига, ГУП “1-стоматология поликлиникаси”, Самарқанд шаҳар стоматология поликлиникаси, Тошкент шаҳридаги стоматология поликлиикасининг клиник амалиётига жорий этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 11 декабридаги №8н-р/52 сонли хулосаси билан тасдиқланган). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши ҚАСни қайталанишини олдини олиш ва даволашни шахсийлаштириш алгоритминини ишлаб чиқиш ҳамда даволаш самарадорлигини сезиларли ошириш, даволаш мудатини пасайтириш, даволаш муддати ва қайталаниш сонини қисқартириш, ремиссия давомийлигини узайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация ишининг асосий натижалари 14 та илмий-амалий анжуманда, жумладан 7 та халқаро ва 7 та республика миқёсида ўтказилган илмий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларини чоп эттирилиши. Диссертация мавзуси бўйича жами 35 илмий иш нашр этилди. Улардан 17 илмий мақола, жумладан Ўзбекистон Республикасининг Олий Атеестация комиссиясининг докторлик диссертациясининг асосий илмий натижаларини нашр этиш учун тавсия этган республика миқёсидаги журналларда 18 тезислар нашр эттирилди.

Диссертациянинг тузилмаси ва хажми. Диссертациянинг таркиби кириш, шахсий текшириш натижаларининг баёни ва таҳлили билан тўртта боб, хулоса, яқун, амалий натижалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг хажми 196 саҳифадан иборатдир.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий

қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида қайталанувчи афтоз стоматитнинг клиника ва этиопатогенезини замонавий аспектларининг ҳолати, патогенетик даволашга замонавий ёндошувлар, касалликнинг этиологияси в патогенезининг генетик аспекти батафсил баён этилган, шунингдек оғиз бўшлиғи шиллиқ қават касалликлари ва қайталанувчи афтоз стоматитни патогенезида герпес вируси ҳамда герпес вирусли инфекцияни роли баён этилган.

Диссертациянинг иккинчи «Тадқиқот материаллари ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида ТДСИнинг терапевтик стоматология кафедраси базасида бажарилган, олиб борилган тадқиқотларнинг умумий тавсифи берилган.

Тадқиқотларда асосий гуруҳ (АГ) ни ташкил этган ҚАСли 143 нафар беморлар иштирок этди. Назорат гуруҳини (НГ) ёш ва асосий ижтимоий-демографик тавсиф бўйича АГ билан қиёсий бўлган 113 нафар кишилар ташкил этди. ҚАСнинг наслий шакллари чикиш сонини ўрганиш учун маълумотларни таҳлил қилиш ҚАС ташхиси бўлган беморларни текширишда бизлар томонимиздан ишлаб чиқилган карта ёрдамида амалга оширилади, Қариндошликнинг I, II ва III даражасида бўлган пробандлар, сибслар, ота-оналар ва буви-бувалар орасида ҚАС билан касалланиш тўғрисида маълумотлар олинди, тадқиқотда ўрганилганларнинг умумий сони асосий гуруҳда 1085 нафар кишини ва назорат гуруҳида 955 кишини ташкил этди.

ҚАСнинг ривожланишида иммуногенетик омиллар ва тизимли патогенетик механизмларни ўрганишда тадқиқотларга 18 ёшдан 60 ёшгача бўлган (ўртача ёш $38,22 \pm 1,30$ йил) қайталанувчи афтоз стоматитли беморлар (КХТ-10 “Оғиз бўшлиғининг қайталанувчи афти К12.0” рубрикси остида), жумладан 63 нафар эркак ва 80 нафар аёллар киритилди (1-жадвал).

1 Жадвал.

ҚАСли ва назорат гуруҳидаги беморларнинг клиник тавсифи

Кўрсаткичлар		ҚАСли беморларнинг асосий гуруҳи, n=143		Назорат гуруҳи n=46	
I	Ёш, йиллар	Мутлоқ сон	%	Мутлоқ сон	%
1.1.	18-20	30	20,98	9	19,56
1.2.	21-30	40	27,97	13	28,26
1.3.	31-40	45	31,47	15	32,61
1.4.	41-50	21	14,68	7	15,22
1.5.	51-60	7	4,20	2	4,35
жами:		143	100,0	46	100
II.	Клиник кечишнинг оғирлиги:				
2.1.	Енгил	62	43,36	-	-
2.2.	Ўртача оғирликдаги	50	34,97	-	-

2.3.	Оғир	31	21,67	-	
	Жами:	143	100	46	
III.	Клиник шакл:				
3.1.	Фиброзли	100	69,93	-	
3.2.	Чандикланувчи	43	30,07	-	
	Жами:	143	100	46	

Буккал эпителий ядроларини морфологик ўзгаришлари, уларниг электрокинетик ҳаракатчилиги, шунингдек хужайра ядро аппаратини цитогенетик ва цитотоксик ўзгаришлари баҳоланди.

Буккал эпителиоцитларининг электрокинетик фаоллиги – ЭКФ,% хужайра ичи электрофорез усули билан баҳоланди. Буккал эпителий хужайраларининг реактивлиги тўғрисида Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А бўйича «Candida albicans – буккал эпителиоцитлар» жуфтлигида адгезив реакцияларнинг даражаси ва табиий колонизация индекси бўйича текширилди.

Касалликни кечиш оғирлиги бўйича беморларнинг 3 гуруҳи ажратиб олинди. Назорат гуруҳини тадқиқот вақтида ўткир патология мавжуд бўлмаган ва сурункали касалликларсиз бўлган, амалий жихатдан соғлом 46 нафар шахслар ташкил этди. Қиёсий гуруҳ гендар ва ёш тавсифи бўйича солиштирилди.

Ген номзодларни TNFa (rs1143634:chr6:31575254; GRCh38.p12) ва IL1b (rs1800629:chr2:112832813; GRCh38.p12) гуруҳлаштириш учун HRM-qPCR (Stratagene M*3005P, Agilent Technologies, Германия; DT-Prime, Россия) ва метод микрочиповой PCR-детекции (MCE 202 MultiNA, Zhimadzu, Япония) PCR-детекцияни микрочиплаш усуллари қўлланилди. Илмий ишни бажаришда "DNA technology" (Москва, РФ) фирмасининг Таq, термостабил ДНК-полимеразази қўлланилди.

ДНК концентрациясини ўлчаш NanoDrop™ Lite (Thermo Fisher Scientific, USA) спектрофотометриясида ўтказилди ва ДНКнинг барча намуналари 50-100 ng/μl да бўлди.

Харди – Вейнбергнинг тақсимлаш (ХВТ) қонуниятидан келиб чиқиб, ўрганилган полиморфизм генотиплари тақсимланиши оғишини баҳолаш генетик маълумотларнинг таҳлил дастури GenePop (Genetics of Population) ёрдамида амалга оширилди. Бунда алеллар ва генотиплар вариантларининг сони ҳисобланди. Кузатилишдан (D) кутилаётган гомо- ва гетерозиготликнинг оғиши $D=(hobs-hexp)/hexp$ формула бўйича ҳисобланди, бу ерда, hobs ва hexp — кутилаётган ҳамда кузатилаётган гетерозиготлик.

ПЗР усули билан ГВИнинг 1 ва 2 тип вирус юкламаси, қондаги ВЭБ ва ЦМВ ўрганилди. ПЗР усули билан вирус ДНКсининг 10-100 нусха намунасини миқдорий аниқланиши (1 мл намунада 1000 ГЭ/мл) «соғлом ташувчанликни» тавсифлайди, 100 ва ундан ортиқ бўлган нусхаларни аниқланиши эса (1 мл намунада 10000 ГЭ/мл), вирус инфекциясининг фаол фазасини ўрнатишга имкон беради.

Яллиғланиш олди цитокинлари - (ФНО-α; ИЛ-1b ва ИЛ-6) ва

яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4 ва ИЛ-10) даражасини аниқланиши, уч фазали иммунофермент таҳлил усули билан Санкт-Петербургнинг «Цитокинлар» ОАЖ томонидан ишлб чиқилган тест ёрдамида ўтказилди.

C-реактив оқсилнинг концентрациясини ИФА, CRP Single Test; стандарт жамланмаси; фибриногенни –қон зардобда фибриноген концентрациясини аниқлаш учун Тех-Фибриноген-тест реагентлар жамланмаси ёрдамида ва церуллоплазминни - Thermo Fisher Scientific фирмасининг церуллоплазминни аниқлаш учун реагентлар жамланмаси билан аниқланди.

3 гуруҳ беморлари даволанди:

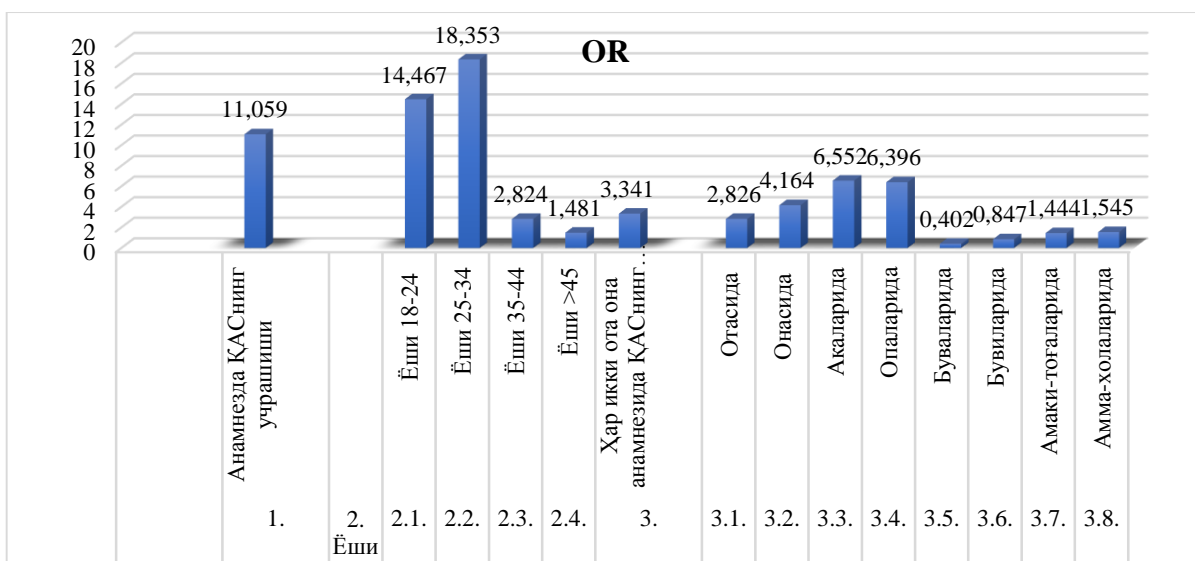
1 қиёсий гуруҳ (33 нафар бемор) аънавий даволаш усулини қабул қилдилар, оғиз бўшлиғини антисептик қайта ишланиши хлоргексидин биглюконатнинг 0,05%ли эритмаси билан амалга оширилди, маҳаллий даволаш учун – метрогил-дента пастаси билан аппликация, иммуномодулирловчи даволашдан фойдаланилди.

2 асосий гуруҳ (32 нафар бемор) аънавий даволаш усулига қўшимча равишда ҳужайр ва гуморал иммунитетни фаоллаштирувчи Деринат воситасини қабул қилдилар.

3 асосий гуруҳ (33 нафар бемор) 2 асосий гуруҳда ўтказилган даволашга қўшимча равишда вирусларга қарши даволаш хусусиятига эга бўлган Улкарил ва Гроприносин қабул қилдилар.

Шахсий тадқиқотларнинг учинчи бобида қайталанувчи афтоз стоматитнинг ирсий оғирлаштирилиши, яллиғланиш олди цитокинларининг ген полиморфизми, оғиз бўшлиғи шиллиғининг колониал резистентлиги ва касалликнинг турли оғирлик даражаларида тизимли яллиғланиш маркерлари ўрганилди.

Қариндошликнинг I, II ва III даражасида бўлганлар орасида ҚАС билан касалланиш тўғрисида маълумотлар олинди (1-расм).



1-Расм. Турли ирсий оғирлаштириш ҳолати бўлган беморларда ҚАСнинг юзага келишини нисбий ҳавфи

Ташхисий имконият муносабатларини аниқлаш билан қўланиладиган статистик баён этиш усуллари ҚАСнинг ирсий оғирлаштиришига муносабат билдиришга ва катта ёшли беморлар учун куйидаги хулосалар беришга имкон берди:

- биринчи ёки иккинчи қариндошлик алоқаларининг мавжудлиги, шунингдек ҚАСдан азият чекувчилар касалликни ривожланиш ҳавфини (OR) 11,099 га оширади;

- 18-24 ёш ва 25-34 ёш оралиғида ирсий оғирликнинг таъсири энг аҳамиятли бўлиб, унинг мавжудлигида ҚАСнинг ҳавфи мос холда 14,467 ва 18,353 мартага ортади;

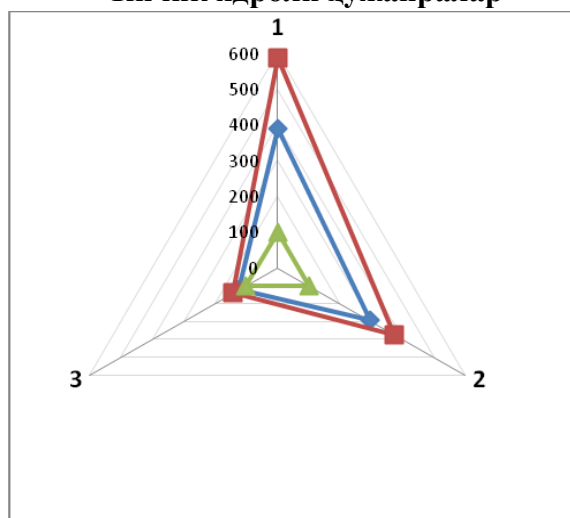
- клиницистларнинг чуқур эътиборини талаб этадиган объектлар бўлиб, икки бемор ота-оналарга (OR =6,552), шунингдек бемор ака-укалар (OR= 6,552) ёки опа-сингилларга (OR= 6,396) эга бўлган беморлар гуруҳи лойиқдир;

- касалликнинг оғир чандиқланувчи шакллари ошган ҳавфига эга бўлган гуруҳга ҚАСдан азият чекувчилар, шунингдек биринчи ёки иккинчи авлод қариндошлигига эга бўлган беморлар киради.

ҚАСнинг турли клиник шакллари билан оғриган беморларда буккал эпителиоцитларини цитогенетик, кариологик тадқиқ қилиш натижалари шундан гувоҳлик берадики, цитогенетик бузилишларнинг учраш сони касалликнинг босқичи ва клиник шакли билан белгилаланади. Цитогенетик бузилишларнинг энг юқори учраш сони ҚАСнинг оғир кечишидаги касалликнинг энг зўрайган даврида қайд этилади. ҚАСнинг оғир кечишида «синган тухум», «пуффакча», «тил» типидagi протрузияли ҳужайраларни аниқланиш сони назорат белгиларидан 288,3% - 410,0% марта юқори бўлди; ўртача оғирликда кечишида -180,00 – 220,00% га ва енгил даражада кечишида–145,20% - 180,00% га тенг бўлди (2-расм).

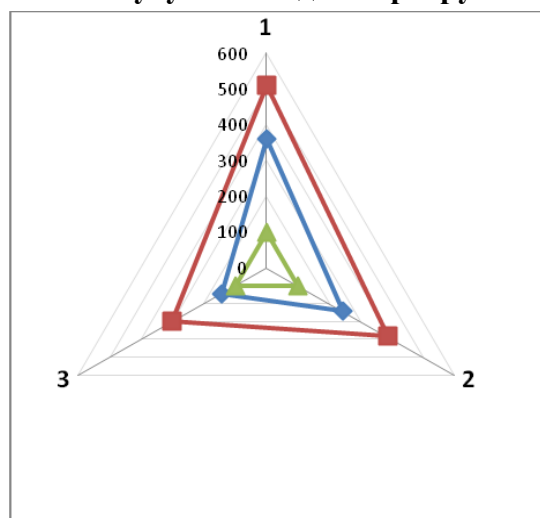
Кучайиш касалликни (энг зўрайган) даври

Кичик ядроли ҳужайралар

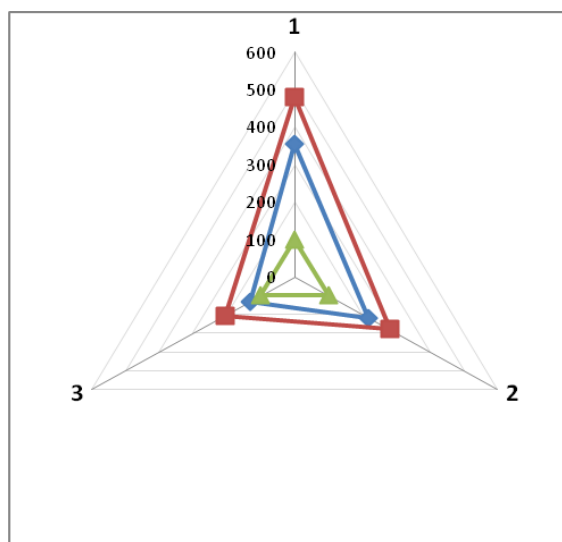


Реконвалесценция даври

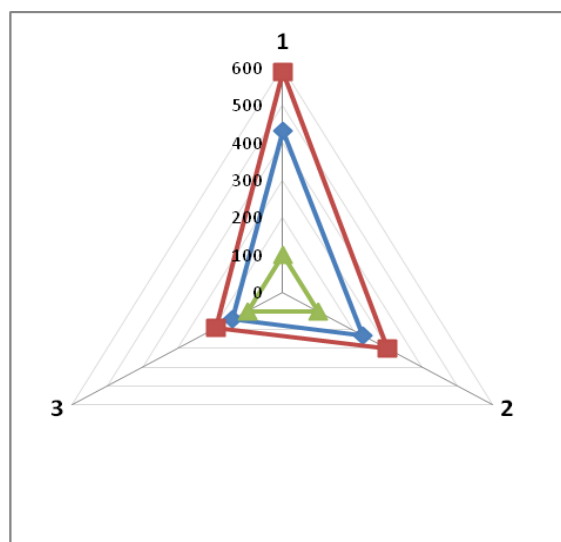
«Синган тухум» типидagi протрузия



«пуффакача» типдаги протрузия



«тил» типдаги протрузия



Изох: 1 – кучайиш; 2 – реконвалесценция; 3 – ремиссия;

Фибриноз шакл; Чандикланувчи шакл; Назорат -100%

2-Расм. ҚАСли беморларда буккал эпителиларнинг цитогенетик кўрсаткичлари (назоратга нисбатан % ларда).

Бир вақтнинг ўзида ядронинг бошқа бузилишлари қайд этилди, пролиферацияли (иккита ядроли ва айлана кертikli хужайрлар) хужайраларнинг сони сезиларли ошди, иккита ядроли ва айлана кертikli хужайрлар сонини сезиларли ортиши касалликни оғир шакли билан оғриган беморларда касалликни зўрайган даврида янада яққол намоён бўлди. Демак, касалликни зўрайиш даврида ядро пролиферацияси бўлган хужайраларнинг умумий сони энгил шаклда назорат гуруҳ кўрсаткичларидан 106,0% ($P<0,01$)га ошди, ўртача оғирликда кечишда - 190,0% ($P<0,001$) га ва оғир кечишда– 260,00% ($P<0,001$) га юқори бўлди.

Ядронинг эрта деструкция белгиларини ўрганишда (перинуклеар вакуолали, хроматинни конденсацияси, ядро вакуолизацияси) аниқландики, касалликнинг барча даврларида ядронинг эрта деструкция кўрсаткичларини ўртача белгилари, назорат гуруҳ белгиларидан ўртача статистик аҳамиятли ($P<0,05$) юқори бўлди.

ҚАСда бир вақтнинг ўзида ядроларнинг тугалланган деструкцияли ядроси (кариопикнозли, кариорексисли, кариолизисли ва аконтозли хужайрали) аниқланди, улар назорат гуруҳидан мос холда ҚАСнинг энгил даражада кечишида 97,40% ($P<0,01$) га, ўртача оғирликда кечишида 140,00% ($P<0,01$) ва оғир кечишда эса 210,00% ($P<0,01$) га тенг бўлди.

Шундай қилиб, ҚАСли беморларда буккал эпителиларнинг цитогенетик ва кариологик кўрсаткичларини ишончли бузилиши ва ремиссии ҳамда реконвалесценция даврида мазкур ўзгаришларни сақланиб қолиши ўрнатилди.

ҚАСнинг энгил шаклида буккал хужайраларнинг табиий колонизацияси (БХТК), назорат гуруҳи белгиларидан 112,88% ($P \leq 0,01$) га ошди; ўртача даражада кечишида – 170,00% га ва оғир даражада кечишида– 210,00% га юқори бўлди; *S. Albicans*нинг адгезивлигининг мос бўлган ортиши

49,25 % ($P \leq 0,05$); 75,92% ва 116,56 % ($P \leq 0,05$) ни ташкил этди.

Кейинчалик ҚАСли беморларда яллиғланиш олди цитокинлари генларини индивидуал генетик профилини тадқиқоти ўтказилди.

Бизнинг тадқиқотларимизни кўрсатишича, -308 G/A TNFA нинг генетик полиморфизми сурункали қайталанувчи афтоз стоматитга мойиллик билан ассоциацияланган. ҚАСли беморларда А мутант аллели ва унинг G/A гетерозигот варианты ташиш сонини статистик сезиларли ортиши аниқланган. Бунда G алелли ва G/G гомозигот варианты ташувчилиги патологиянинг мавжудлигига нисбатан ҳам, унинг оғирлик даражасига нисбатан ҳам кучсиздир. Равшанки, G аллелли ва G/G гомозигот ташувчилигини протектив тавсифи TNF- α цитокинлар экспрессиясини сезиларли даражада пастлиги билан ассоциацияланади, демак унда нобуд қилувчи самара янада камроқ намоён бўлгандир.

Олиб борилган тадқиқотлар асосида шундай хулоса қилиш мумкинки, TNF- α яллиғланиш олди цитокин экспрессиясини кодловчи TNF- α генининг -308 G/A полиморфизми, сурункали қайталанувчи афтоз стоматитни ривожланишида патогенетик аҳамиятидир. 308 G/A rs 1800629 гена TNFA полиморфизми, А алелл ва G/A гомозигот генотипини ташувчиларини ҚАС ирсий мойиллик ва унинг клиник кечишини оғирлиги сифатида қараш мумкин

Соғломларда IL-1b гени -3539C>T полиморф локус генотипи ва алеллар сонини ҳамда ҚАСнинг турли оғирлик даражасида бўлган беморлар гуруҳида тақсимланишини таҳлили, патология оғирлигини ортиши билан цитокин тизимларнинг мослашиш механизмларини издан чиқишини акс эттиради. Патологиянинг енгил кечиши бўлган беморларда IL-1 β (+3953) СС гени кам маҳсулдор гомозигот варианты аниқланиши IL-1 β маҳсулотининг паст даражаси билан ассоциацияланади, Т юқори маҳсулдор мутант аллели ташувчилигини ўрта в юқори оғирликдаги клиник кечиши IL-1b яллиғланиш олди цитокинни ҳаддан ташқари юқори маҳсулдорлигидан гувоҳлик беради. Ўрнатилган ассоциация патогенези бўйича турли патологиялар фониди кечувчи ҚАСни ривожланишини башоратлаш учун муҳим бўлиши мумкин.

Олинган натижалар исботлайдики, 3954 C-T полиморф локусида IL-1b полиморфизм гени ва 308G –А полиморфизм локусида TNF α гени, ҚАСда яллиғланиш олди цитонемияси даражаси билан боғлиқ бўлган генетик детерминацияланган бўлиб ҳисобланади (2-жадвал).

2-Жадвал.

ҚАСнинг мавжуд бўлиши билан TNF- α генининг полиморф қисмларини ассоциацияси.

Генотиплар / аллеллар	ҚАСли беморлар n=143	Назорат n=46	χ^2 , P	OR 95% DI
Генотиплар:			1,143	0,286
G/G	123/86,01	44/95,65	P=0,077 P >0,05	0,064-1,275
A/G	20/13,99	2/4,35	2,889	3,577

			P<0,090 P>0,05	0,803-15,933
A/A	0/0	0	0	0
Жами	143/100,0	46/100,0		
Алеллар:				
G	262/91,61	90/97,83	4,201 P<0,041 P<0,05	0,243 0,056-1,047
A	24/8,39	2/2,17		4,122 0,955-17,790
Жами:	286/100,0	92/100,0		

ҚАС ривожланишида иммун жавобни цитокинли бошқарилиши ва патология патогенезида иштирок этишининг муҳимлигини ҳисобга олган ҳолда олинган натижалар T алеллар ва IL-1B генларининг T/T генотиплари ҳамда A алеллари ва TNF α гени G/A генотипларини ташувчиларида ҚАСни ривожланишини жуда юқори ҳавфи тўғрисида гувоҳлик беради (3-жадвал).

3-Жадвал.

Қайталанувчи афтоз стоматит билан IL-1b гени -3539C>T полиморф локуси ташувчилар сонини ассоциацияси.

Генотиплар / аллеллар	ҚАСли беморлар n=143	Назорат n=46	X ² P	OR 95% DI
Генотиплар				
C/C	92/64,34	38/82,61	5,412 P<0,20 P >0,05	0,368 0,160-0,849
C/T	44/30,78	7/15,22	2,213 P<0,137 P>0,05	2,176 1,028-5,967
T/T	7/4,90	1/2,17	0,565 P<0,453 P>0,05	2,316 0,277-19,340
Жами	143/100,0	46/100,0		
Алеллар:				
C	246/86,01	88/95,65	6,287 P<0,015 P>0,05	0,280 0,097-0,804
T	40/13,99	4/4,35		3,577 1,244-10,287

Оғиз бўшлиғининг қайталанувчи афтоз стоматитини ривожланиши ва клиник кечиш оғирлигига герпес вирусли зарарланишни таъсирини баҳолаш бўйича тадқиқотлар амалга оширилди.

Барча беморлар герпес вирусининг маркерларига IgM ва IgG (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ) синфига кирувчи махсус антителоларининг мавжудлигига текширилади. IgG синфига кирувчи герпесга қарши антителолар СҚАСли 140 нафар (97,90%) беморларда аниқланди. Жумладан IgG ВПГ-1 130 нафар (90,91%) беморларда назорат гуруҳида 89,13% га қарши аниқланди; ВПГ-2 га мос холда 43 нафар (30,07) га қарши 12 (26,09%); ВЭБ – 131 нафар беморда (91,61) га қарши 40 нафар (86,96%) ва ЦМВ - 86 (60,14%) га қарши 27 (58,70). Бунда IgG синфига кирувчи махсус антителоларнинг аниқланиш сони, ҚАСнинг клиник кечиши оғирлигини ўсиб боришига мос холда ортиб боради.

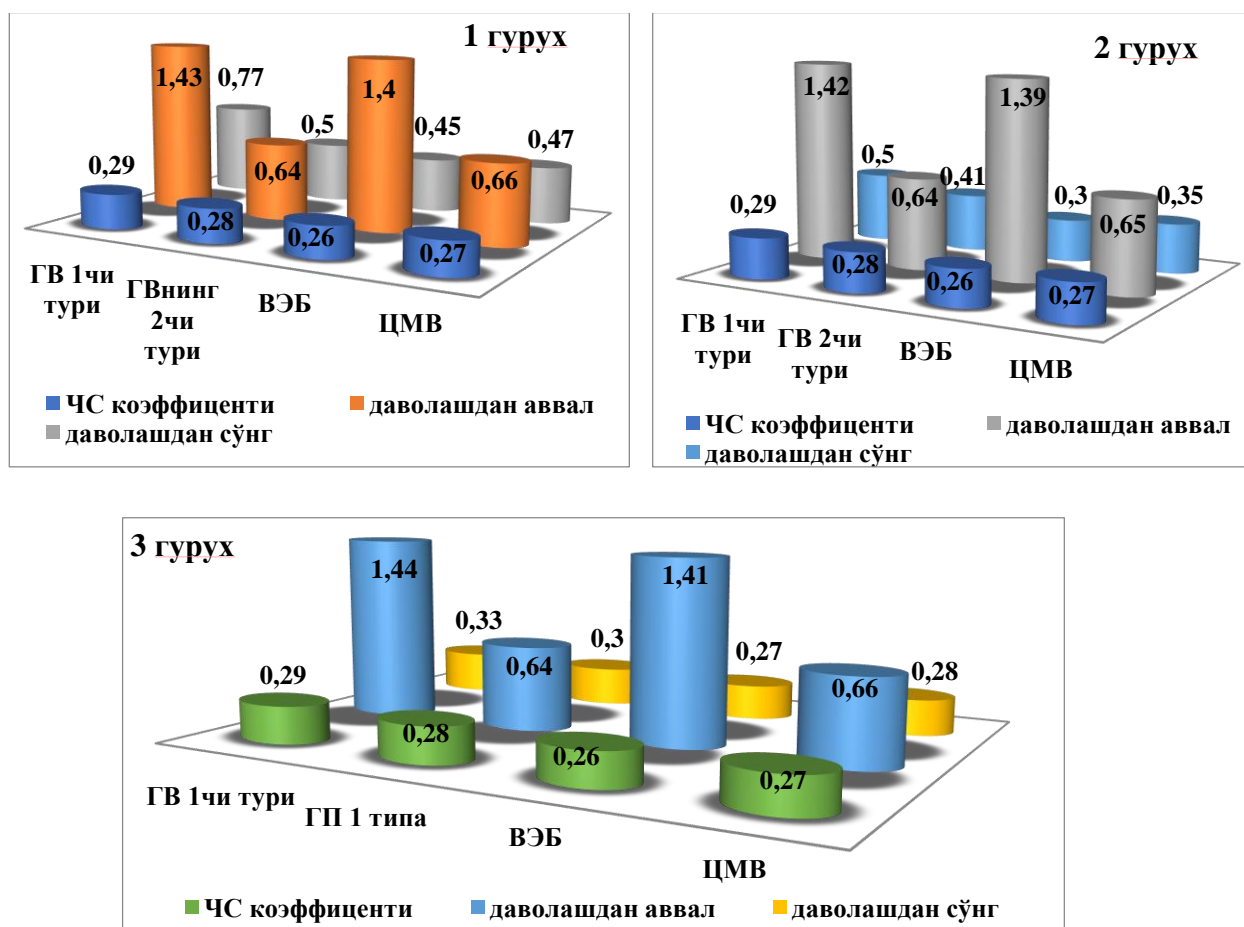
Аниқландики, ҚАСли беморларда махсус IgG нинг концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан ортади. Демак, ҚАСли беморларда ГВИ-1 га қарши антителолар титри 5,41 марта ошди; ГВИ – 2 га қарши – 2,21 марта; ВЭБ га қарши – 4,69 марта ва ЦМВга қарши – 1,93 марта юқори бўлди. Шунингдек ҚАСли беморларда қон плазмасида юқори даражада герпес вируси ташхисланди. ГВИ-1нинг даражаси 4,47 мартага; ГВИ -2 – даражаси 2,04 мартага; ВЭБ - даражаси 3,67 мартага ва ЦМВ – даражаси эса 3,61 мартага ортади. Бунда вирусли юкламанинг даражаси касалликни клиник кечиш оғирлигини ортиб бориши билан кўпаяди.

Ўтказилган тадқиқотлар герпес вирусли инфекция фаоллигини патологиянинг клиник кечиш оғирлиги билан алоқасини намоён этди, кўрсатилдики, ҚАСнинг оғирлигини ортиши герпес вирусли инфекциянинг «персистирланувчи» ва «реактивланган» типлари билан ассоциацияланади. 1 ва 2 типдаги оддий герпес вирусларини, цитомегаловирус ва Эпштейн-Барр вируси ДНКсининг детекцияси ушбу кўзгатувчиларнинг этиологик аҳамиятини аниқлаштиришга ва вируснинг клиник аҳамиятли концентрациясини аниқланиши билан патология ўртасидаги алоқани исботлашга имкон берди. Гуруҳни герпес вирусларга (ВПГ-1, ВПГ - 2, ВЭБ, ЦМВ) текшириш учун кўрсатма бўлиб, даволашга торпидлик билан бирга касалликни оғир кечиши ва тез-тез юзага келадиган қайтланишлар ҳисобланади. ҚАСнинг клиник кечиши оғирлашишини ортиб бориши, ГВИга IgG ва IgM синфига кирувчи махсус антителоларни, шунингдек қон плазмасида ГВИнинг клиник аҳамиятли концентрациясини ориб бориши билан ассоциацияланади (3-расм).

Сурункали қайталануви афтоз стоматитни ривожланишида герпес вирусли инфекцияни «персистирланувчи» ва «реактивацияланувчи» вариантларини аниқланишини юқори клиник аҳамияти ўрнатилди: ҚАСли беморларда «персистирланувчи» кечишнинг сони қиёсий гуруҳдаги 13,04%га қарши 48,95%ни ташкил этди ($\chi^2 = 18,665$; $P \leq 0,001$); «реактивацияланувчи» -эса мос холда 8,689%га қарши 23,08% ($\chi^2 = 5,863$; $P \leq 0,05$) ни ташкил этди.

ОБШҚ ҚАСни ривожланишида тадқиқ қилинаётган муҳитларда яллиғланиш олди цитокинларининг концентрацияси сезиларли ортади. Цитокинлар концентрациясининг ўзгаришини динамикаси ва даражаси тадқиқ қилинаётган муҳит ҳамда ОБШҚнинг шикастланишини оғирлиги билан белгиланади. Демак, оғиз бўшлиғи суяқлигида ҚАСнинг энгил даражасини

Ўзидаёқ яллиғланиш олди медиаторларининг концентрацияси кескин (2-9 мартага) ортади; яллиғланишга қаршиларнинг концентрацияси эса пасаяди.



3-Расм. Даволаш динамикасида специфик IgG (Бирлик/мл) даражаси.

Қон зардобида цитокинларнинг динамикаси касалликнинг оғирлигига боғлиқ бўлади; ўртача оғирликдаги ҚАСда яллиғланиш олди цитокинларининг ортиш фонида яллиғланишга қарши медиаторларни қарши таъсир этувчи гуруҳини баъзи (9,78-6,67%га) ортиши қайд этилди; ҚАСнинг оғир кечиши бўлган беморларда қон зардобида яллиғланишга қарши цитокинларнинг концентрацияси пасаяди ($P < 0,05$).

Оғиз бўшлиғи суяқлигининг цитокин профили динамикаси бир неча марта бошқача тавсифга эга бўлди: ҚАСнинг энгил кечиши бўлган беморларнинг ўзидаёқ яллиғланиш олди цитокинлар концентрациясини кўчкисимон ортиши аниқланади. Яллиғланиш олди цитокинларининг кескин ортиш фонида яллиғланишга қарши медиаторларнинг ишончли пасайиши ($P < 0,05$) қайд этилади.

Касалликнинг энгил ва ўртача кечиши бўлган ҚАС беморларининг оғиз суяқлигида, қон зардобида яллиғланиш олди цитокинлари (ФНО- α , ИЛ-1 ва ИЛ-6)ни ортиши ҳамда яллиғланишга қарши медиаторлар концентрациясини аниқ пасайиши аниқланди.

ҚАСнинг ривожланишини ҳар хил даврларида қон плазмаси ва оғиз бўшлиғи суяқлигида ЎФОни (ўткир яллиғланиш фазасидаги оқсиллар)

яллиғланиш ўткир ўрганиш касалликни даври ва ҚАСнинг оғирлик даражасига боғлиқ холда уларнинг миқдорини ўзгаришини маълум қонуниятлари ўзгаришини аниқлади, улар ОБШҚнинг деструктив ўзгаришларини ва оғиз бўшлиғида маҳаллий белгилар билан кузатилувчи, организмнинг тизимли яллиғланишга жавоб холатини акс эттиради.

Биологик суюқликларда (қон плазмаси ва оғиз бўшлиғи суюқлиги) ЎФО концентрациясини ўзгариши ҚАСнинг оғирлиги билан корреляция бўлади ва оғиз бўшлиғи суюқлигида янада яққол намоён бўлган.

Ремиссия даврида ЎФО даражасини ўрганиш асосида ҚАСни ривожланишини патогенетик қонуниятини акс эттирувчи уларнинг маҳсулотини миқдорий ўзига хослиги аниқланди.

Ҳар икки тадқиқ қилинаётган суюқликларда ремиссия даврида ЎФОнинг даражаси ҚАСнинг клиник кечишини оғирлигига тўғридан тўғри боғлиқдир. ҚАСнинг оғир кечиши кузатилган беморларда ремиссия даврида ҳар икки ўрганилаётган биологик суюқликларда ЎФО яллиғланишнинг юқори салбий динамикаси сақланиб қолди.

Демак, оғиз бўшлиғи суюқлигида 0,12 г/л (назоратдан 120%га юқори) концентрацияда С-реактив оксил аниқланади; трансферрин концентрацияси 37,04% га пасайган ($P < 0,01$); фибриноген эса 65,13%га ошган; қон зардобидаги шунга мос бўлган нисбатлар 75,83% ($P < 0,01$); 29,17% ($P < 0,01$) ва 65,13% ($P < 0,01$) ни ташкил этди.

ҚАСнинг ремиссия даврида ЎФО концентрацияси бузилишини сақланиши касаллик оғирлигини кўшимча мезони сифатида, шунингдек оғирлик маркери ва қайталанишлар сони сифатида қўлланилиши мумкин.

ҚАСдаги яллиғланиш реакциялари унверсал ва ўз ичига турли табиатли медиаторлар ҳамда токсинлар таъсири воситасида организмнинг барча реакцияларини қамраб олади, полиорган етишмаслигига ўтиш билан эндотоксикоз жараёнларини умумлаштириш билан тавсифланади

Ўткир фаза оксилларини синтези яллиғланиш олди медиторлари (цитокинлар, эндотоксикоз компонентлари) таъсири остида фаолашади, захарланиш ва инфекцион жараён билан кузатилувчи унверсал ҳимоя реакциясини ташкил этади.

Диссертациянинг тўртинчи бобида **клиник кўрсаткичлар, оғиз бўшлиғи шиллиғини колониал резистентлиги, герпесвирусли юклама ва қайталанувчи афтоз стоматитда даволаш динамикасидаги тизимли яллиғланиш кўрсаткичлари кўрсатилган.**

Клиник тадқиқот натижалари, ирсий оғирлаштирувчи холат, буккал эпителиоцитларининг колониал резистентлиги, яллиғланиш олди цитокинларини генетик маркер ташувчилари, герпервирусли юклама ва тизимли яллиғланиш кўрсаткичлари даволашнинг патогенетик ориентацияланган схемасини ишлаб чиқиш учун асос бўлиб ҳисобланади.

Даволашнинг дастлабки босқичида барча беморларга эрозив-ярали элементларни оғриқсизлантириш, уларни антисептик қайта ишлаш, некротик қопламани протеолитик ферментлар билан олиб ташлаш амалга оширилди. Ремиссия даврида оғиз бўшлиғини санация қилиш, сурункали инфекция

ўчоқларини бартараф этиш, орган патологияларини даволаш амалга оширилди. Барча беморларга тўлақонли эҳтиётловчи парҳез буюрилди, аччиқ-шўр таомларни истеъмол қилиш, спиртли ичимликлар ичиш тақиқланади.

Текширишга тор соҳа мутахассислари: гастроэнтеролог, терапевт, аллерголог, оториноларинголог, эндокринолог ва невропатологлар жалб этилди.

Махсус даволашни асослаш ҚАСни ривожланиши ва жадаллашишини патогенетик механизмларини аниқлашга қаратилди ва организм учун зарар етказмайдиган чегараловчи ёки стимулловчи дори воситалари қўлланилди.

Яллиғланиш олди цитокинлари генларининг генетик полиморфизмини ўрганиш нтижалари нафақт ҚАСни кечиш оғирлигини юзага келиши ва башорат қилишни янги генетик механизмларини аниқлаш учун асос бўлиб ҳисобланди, балки даволаш танловининг принципиал янги ёндошувларини ишлаб чиқиш учун стимул бўлиб хизмат қилди. Бузилган иммун назоратни коррекция қилиш иммунитетнинг туғма етишмовчилигида кўрсатилган. Бунинг учун иммун тизимни туғма полиморфизми оқибатида беморларда юзага келувчи иммунитет тизимининг етишмайдиган бўғинини тўлдириш ёки ўрнини қоплаш учун воситалар қўлланилади. Цитокинлар тизимида аниқланган полиморфизмларни коррекция қилиш ҚАСни олдини олиш ва даволашни асоси бўлиб ҳисобланади.

Т нохуш алеллини ташувчиси бўлиб ҳисобланган ҚАСли беморларда TNF-А генининг гомо ва гетерозигот полиморфизма 308G>A; IL-В генининг 3953T≥C юқори маҳсулдор алеллари бўйича гомо ва гетерозигот; А алеллар шу номдаги яллиғланиш олди цитокинларини гипермаҳсулдорлигининг юқори ҳавфига эга ва қайталанувчи афтоз стоматитни клиник кечишини оғирлаштириш тажоввузига эга. Шунинг учун бундай беморларни даволашда яллиғланиш олди цитокинлари ирсий гипермаҳсулдорлиги билан детерминацияланган, яллиғланиш жавобини коррекция қилишга қаратилган дори воситаларидан фойдаланилади.

Шу мақсадда Деринат (ФЗ Иммунолекс,ОАЖ Россия) иммуномодуляторидан фойдаланилади, унинг фармакологик самараси В-лимфоцитларнинг стимуляцияси, Т-хелперларнинг фаоллашиши ва вирусларга ҳамда бактерияларга қарши иммун жавобни стимулланиши ҳисобига иммунитетнинг гуморал ва ҳужайра бўғинларини коррекция қилишдан иборатдир.

ГВИга IgG и IgM синф махсус антителоларини ташхислаш титрини, шунингдек қон зардобиди ГВИнинг клиник аҳамиятли концентрацияларини аниқлашда, даволашни вирусларга қарши дори воситалари билан тўлдирилди:

1. 1 ёки 2 типдаги алохидалашган герпес вирусли инфекцияларда, Улкарил вирусларга қарши дори воситаси буюрилди;

2. 1 ёки 2 типдаги ГВИ ва ВЭР, ЦМВлардаги бирга келувчи вирусли инфекцияларда вирусларга қарши восита сифатида, вирусларга қарши кенг қўламли таъсирга ва иммуномодуловчи таъсирга эга бўлган Гронриносип дори воситаси қўлланилди.

Даволашнинг ишлаб чиқилган схемаларини қўллаш самарадорлигини

тахлили ва олиб борилган клиник тадқиқотлар, уларнинг юқори самарадорлигини намоёиш этди. Қиёсий гуруҳнинг барча беморларида касалликнинг клиник белгиларини редукцияси, ОБШҚда эрозив-ярали элементларни эпителизацияси, шунингдек тизимли яллиғланиш индикаторларини концентрацияси ҳамда буккал эпителиоцитларининг функционал ҳолат кўрсаткичларини ишончли пасайиши кузатилди.

Шуни таъкидлаш зарурки, энг юқори даражада намоён бўлган клиник самара 3-гуруҳда ўрнатилди (Траумель суртмаси, Деринат иммуномодуляторларини буюриш билан биргаликда даволаш ҳамда вирусларга қарши даволаш); самарадорлик бўйича иккинчи ўринда 2-гуруҳ беморлари бўлди (яллиғланиш олди цитокинлари индивидуал генотипларини ҳисобга олиш билан иммуномоделирловчи даволашни буюриш) ва энг кичик самара умум қабул қилинган даволашни олган назорат гуруҳида қайд этилди. 2-гуруҳдаги даволашнинг умумий клиник самарадорлиги қиёсий гуруҳдаги кўрсаткичлардан $\geq 31,15\%$ га, 3-гуруҳда эса $\geq 42,83\%$ га устун бўлди.

Беморларнинг клиник ҳолатини меъёрлашиши билан бир вақтда ОБШҚнинг функционал ҳолатини тикланиши қайд этилди, бу буккал эпителиоцитларининг цитогенетик, адгезив ва электрокинетик тавсифини меъёрлашиши бўйича намоён бўлди.

Буккал эпителиоцитларининг функционал тавсифини тикланиш самарадорлигини ўртача йиғиндиси 1-гуруҳга нисбатан 2-гуруҳда солиштириш бўйича 22,01% устунликка, 3 гуруҳда эса 35,02% дан кўпроққа устунликка эга бўлди.

Даволаш жараёнида қон плазмасидаги герпес вирус ва герпес вирусли юкламага гуморал иммун жавоб кўрсаткичларини меъёрлашиши қайд этилди. 2-гуруҳдаги ўрганилган герпес вирусларига IgG махсус иммуноглобулинлар титри пасайишини ўртача йиғинди самарадорлиги 1 гуруҳ билан солиштиришда 15,18% дан кўпроққа юқори бўлди; 3-гуруҳда эса 24,70% дан кўпроққа юқори бўлди; қон плазмасидаги герпесвирус юкламасининг мос бўлган динамикаси 8,12% ва 14,59% ни ташкил этди.

Яллиғланиш олди цитокинларининг индивидуал генотипларини ҳисобга олиш билан олиб борилган биргаликдаги иммуномодулирловчи даволаш (2-гуруҳ) умум қабул қилинган даволашга нисбатан солиштирилганда цитокинларнинг бузилган мувозанатини янада самарали (26,76%га) тиклайди; даволаш мажмуасига вирусларга қарши даволашни киритилиши эса мажмуавий даволаш самарадорлигини 40,50% га оширади.

Даволаш динамикасида тизимли яллиғланишнинг бошқа кўрсаткичлари – яллиғланишнинг ўткир фазасидаги оқсиллар концентрациясини ишончли пасайиши қайд этилди.

Яллиғланишнинг ўткир фаза оқсиллари концентрациясини тикланиш даражаси даволаш турига қараб белгиланди: 2 гуруҳда даволаш самарадорлиги умум қабул қилинган даволашдан 23,74% дан ортиққа юқори бўлди; 3-гуруҳда эса –38,43% дан ортиқ устун натижаларни кўрсатди.

Шундай қилиб, оғиз бўшлиғининг қйталанувчи афтоз стоматитини стандарт даволаш мажмуасига иммуномодулирловчи ва вирусларга қарши

хусусиятга эга бўлган, третровирларга қарши Улкарила ва Гронриносип дори воситаларини ҳамда иммунитетнинг гуморал ҳамда ҳужайра кўрсаткичларига фаоллаштирувчи таъсир кўрсатадиган Деринат иммуномодуляторини киритилиши, мазкур касалликни базавий даволаш олдида бир қатор афзалликларга эга. Ишлаб чиқилган мажмуа тизимли ва маҳаллий яллиғланиш кўрсаткичлари даражасини, цитогенетик кўрсаткичларни яхшилашга, буккал эпителийнинг физиологик турғунлиги ва адгезияга чидамлилигини сезиларли камайтиришга имкон беради, бу эса касалликни клиник кечишига, афтоз элементларнинг эпителизация муддатларига ва қайталанишлар сонига ижобий таъсир кўрсатади.

Касалликнинг турли даврларида ўз ичига клиник ҳолат, ирсий оғирлаштирувчи вазият, ОБШҚ буккал эпителийларининг колониал резистентлиги, яллиғланиш олди цитокинларини генетик маркерларини ташувчилик, герпесвирусли юкламанинг даражаси, шунингдек тизимли яллиғланиш кўрсаткичлари (цитокинли профил ва яллиғланишнинг ўткир фаза оқсиллари) ни қамраб олган ҚАСли беморларни мажмуавий текшириш натижалари, касалликни зўрайишини олдини олиш бўйича даволаш-профилактик чора тадбирлар мезонларини ишлаб чиқишга имкон берди (4-жадвал).

4-Жадвал.

Клиник ҳолат, ирсий оғирлаштирувчи вазият, ОБШҚ колониал резистентлиги, генетик полиморфизм, герпесвирусли юкламани даражаси ва зўрайишни олдини олиш ҳамда даволаш мезони сифатида тизимли яллиғланиш кўрсаткичлари.

Кўрсаткичлар	Қайталаниш хавфи	Олдини олиш чоралари
1. ҚАСнинг оғирлиги		
1.1 Енгил	Паст	Текширишдан ўтказиш ва даволаш
1.2. Ўртача оғирликдаги	Ўртача	
1.3. Оғир	Юқори	
2. Ёши		
2.1. 18-34 ёш	Юқори	Профилактик текшириш
2.2. 35 ёшдан юқори	Ўртача	
3. Ирсий оғирлаштирувчи ҳолат:		
3.1. 2-ота-она ҳам бемор	Юқори	Профилактик текшириш
3.2. 1,2 авлод қариндошлари	Ўртача	
4. TNF-α ва IL-1β яллиғланиш олди цитокинларининг генетик полиморфизми		
4.1. Аллел А, а/А гетерозигот генотиби ёки TNF- α локус 308G→А ташувчилиги	Юқори	Превентив тадқиқот қилиш
4.2. С аллели, С/С гомозигот генотиби ва IL-В гени С/Т гетерозигот генотипининг 3539 С-Т локуси	Юқори	

Шахсийлаштирилган даволашни асосланиши

5. Буккал эпителийнинг колониал резистентлиги		
5.1. Ядроларнинг цитологик шикстланиши	Юқори	Касаллик зўрайган ва қайталанган
5.2. Ядролар деструкцияси	Юқори	даврида
5.3. Буккал эпителийнинг колонизацияси	Юқори	текшириш.
5.4. Ядроларнинг электрокинетик шикастланиши	Юқори	Траумель С креми билан даволаш.
6. Герпесвирусли инфекция		
6.1. Ташхислаш титрларида ИЛ-1, ИЛ-2, ЦМВ, ВЭБ ларни қайд этиш	Юқори	Касаллик зўрайган ва қайталанган
6.2. Махсус IgG ни ИЛ-1, ИЛ-2, ЦМВ ва ВЭБ га рухсат этилган белгилардан микдорий жиҳатдан ортишини қайд этиш.	Юқори	даврида текшириш. Улкарил, Гроприносин билан даволаш.
7. Тизимли яллиғланиш кўрсаткичлари		
7.1. Яллиғланиш олди цитокинемияси	Юқори	Касаллик зўрайган ва қайталанган
7.2. Яллиғланишнинг ўткир фаза оксиллари	Юқори	даврида текшириш. Деринат билан даволаш.

Клиник кечишнинг оғирлиги, ирсий оғирлаштирувчи вазият, ОБШҚ колониал резистентлиги, яллиғланиш олди цитокинларини генетик маркерлари, герпесвирусли юкламанинг даражаси, зўрайишни олдини олиш тадбирлари мезони сифатида тизимли яллиғланиш кўрсаткичлари. Жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, назорат тадқиқотларининг заруртяти ва касалликни қайтланиши ривожланишини модификацияланмаган ҳавф омиллари бўлиб ҳисобланади: ёшни 18 - 34 ёшда бўлиши; ирсий оғирлаштирувчи ҳолат, шунингдек TNF-α 308 G –A локуса ва IL1B локус 3539 C-T генларининг яллиғланиш олди цитокинлари генларининг генетик полиморфизмини ташувчилиги.

Олдини олиш чора тадбирларини буюрилиши буккал эпителиоцитларининг цитологик ва/ёки кариологик бузилишлари, герпесвирусли юкламанинг даражаси ва/ёки тизимли яллиғланиш ҳолатида аниқланган силжишлар билан коррекцияланди.

Бундай ёндошув дори воситали юкламани юқори даражада қисқартиришга ва асосланмаган буюртмаларни олиб ташлашга имкон беради.

ХУЛОСА

1. ОБШҚ касаллиги бўйича умумий қабулдаги ҚАСнинг сони 18-34 ёшдаги максимал сон (62,50 %) билан $6.22 \pm 0,42$ % ни ташкил этади, бу мазкур патологияни «ёшариши» каби салбий тенденциядан далолат беради. ҚАСни мос холда даволашда касалликни текшириш, даволаш ва олдини олиш учун замонавий стандартларни жорий этиш зарур.

2. Ирсий оғирлаштирувчи холат ҚАСнинг ривожланишининг нисбий ҳавфини (OR) 11,099 марта оширади; юқори ҳавфга эга бўлган гуруҳни ота-онасининг ҳаир иккиси ҳам бемор бўлганлар (OR=6,552), шунингдек бемор ака-укалар (OR=6,552) ёки опа-сингиллар (OR=6,396) ташкил этади.

3. ҚАСнинг оғирлашиши цитогенетик ва кариологик бузилишларнинг ортиши, колониал резистентликнинг пасайиши ҳамда буккал эпителиоцитларининг адгезив потенциални ортиши билан ассоциацияланади.

4. TNF-а генининг 308 G/A rs 1800629 полиморфизми G/A гетерозиготного генотипи ва А алелларини ташувчиларини ҚАСга нисбатан бўлган ирсий мойиллик ва унинг клиник кечишини оғирлик мезони сифатида қраш мумкин. Патологиянинг яққол намоён бўлган клиник шакллрини (ўрта оғирликдаги ва оғир кечиши) ривожланиш ҳавфининг генетик маркерлари бўлиб IL-1В генининг 3595 С/Т полиморфизми С/С гомозигот генотипи ва С/Т гетерозигот генотипини ташувчиларини бирга келиши ҳисобланади, Т алелл ташувчилари эса барча беморларда касаллик ҳавфини оширади.

5. Касалликнинг клиник кечишига боғлиқ бўлаган холда ҚАСли беморларда генетик маркерлар тизимли яллиғланиш олди цитокинemiaсининг юқори даражасини акс эттиради. TNF α гени полиморф вариантынинг 308 G-A локусида А алелларининг ташувчилари шу номдаги цитокиннинг юқори концентрацияси ҳавфини 5,152 мартага; IL-1b цитокин эса – 3,590 мартага оширади; бунда IL-1b генининг С-Т 3954 локусида ген полиморфизмининг полиморф варианты Т алелл ташувчилари IL-1В -2,271 мартага ва TNFани 2,132 мартага ориши билан ассоциацияланади.

6. ҚАСнинг мавжудлиги ва унинг оғирлиги қон плазмасидаги герпес вирусларнинг клиник аҳамиятли концентрацияси ва герпес вирусли инфекцияга IgG ҳамда IgM синфининг махсус антителоларини ташхисий аҳамияти билан ассоциацияланган. ҚАСли беморларда «персистирланувчи» кечишнинг сони қиёсий гуруҳдаги 13,04%га қарши 48,95%ни ташкил этди ($\chi^2 = 18,665$; $P \leq 0,001$); «реактивацияланувчи» -эса мос холда 8,689%га қарши 23,08% ($\chi^2 = 5,863$; $P \leq 0,05$) ни ташкил этди.

7. ҚАСнинг патогенезида яллиғланиш олди цитокинларининг устунлиги билан цитокинли мувозанатни аҳамиятли ортиши ҳамда яллиғланишнинг ўткир фазасида «позитив» (С-реактив оксил ва фибриноген) оксиллари миқдорини кўтарилиши ва «негатив» (церуллоплазмин) оксиллари миқдорини пасайиши кузатилади. ҚАСнинг ремиссия даврида бузилишларни сақланиб қолиши касалликни оғирлик мезони бўлиб ҳисобланади ва

қайталанишга қарши даволаш ўтказиш заруриятини юзага келтиради.

8. Қайталанувчи афтоз стоматитнинг қайталаниш ҳавфи ва клиник кечиши оғирлигининг кўрсаткичлари бўлиб беморнинг куйидаги клиник тавсифлари ҳисобланади: - касалликни кечиш оғирлиги, ёшнинг 18-34 оралиқла бўлиши, ирсий оғирлаштирувчи ҳолат (ота-онасида ёки 1, 2 авлод қариндошларида ҚАСнинг мавжудлиги); беморнинг генотиби - А алелл ташувчилари ва TNF-а 308 G –A rs 1800629 локуса ва IL1B локус 3595 C-T гетерозигот генотиби генларининг яллиғланиш олди цитокинлари генларининг генетик полиморфизмини ташувчилиги.

9. Буккал эпителиоцитларнинг шикастланган ядроларини, уларнинг колониал чидамлилигини ва электрокинетик фаоллигини тўғрилашни ўз ичига қамраб олган, қайталанишларни патогенетик қийёсий даволаш ва олдини олиш (Траумель С крем); герпес вирусли зарарланиш (Улкарил ва Гроприносин) нинг даражаси ва тавсифи ҳамда тизимли яллиғланиш жавоби (иммуномодулятор Деринат) ишлаб чиқилди.

10. Вирусларга қарши даволаш (Улкарил ва Гроприносин) қўлланилганда ҚАСни даволаш мажмуасининг самарадорлиги базавий клиник самарадорликдан 31,15%га (2 гуруҳ); Деринат иммуномодуляторини киритилиши эса ушбу самарадорликни 42,84%га оширади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

АЛИМОВА ДОНО МИРЖАМОЛОНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ,
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО
АФТОЗНОГО СТОМАТИТА**

14.00.21 - Стоматология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2019.1.DSc/Tib341

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» по адресу (www.ziyonet.uz)

Научный консультант:

Бекжанова Ольга Есеновна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Копбаева Майра Тайтолеуовна (Казахстан)
доктор медицинских наук, профессор

Антонова Александра Анатольевна (Россия)
доктор медицинских наук, профессор

Гулямов Суръат Саидвалиевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Московский Государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 при Ташкентском государственном стоматологическом институте (Адрес: 100109, г.Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103. (Тел./факс: (99871)-230-20-73; e-mail: info@tsdi.uz)

С диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентском государственном стоматологическом институте (зарегистрирован за № _____) Адрес: 100109, г. Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103. Тел./факс: (99871)-230-20-73; e-mail: info@tsdi.uz

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 2021 года).

Н.К. Хайдаров

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

Л.Э. Хасанова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

Х.И. Ирсадиев

Заместитель председателя научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Проблема профилактики и лечения хронических заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) в последнее десятилетие привлекает большое внимание в мире. Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) является наиболее распространённой патологией слизистой оболочки полости рта, «...которая регистрируется у 5,0 – 35,0% от общей численности населения. Частота встречаемости афт среди различных популяций колеблется в пределах от 5% до 20%...»¹. Высокая распространённость заболевания во всем мире и низкая эффективность терапии, а также высокий риск трансформации в более тяжелую форму подчеркивают необходимость внедрения эффективных методов диагностики и лечения этого заболевания в сфере здравоохранения.

В мире проводятся масштабные научные исследования с целью профилактики, диагностики и усовершенствования лечения заболеваний полости рта. В связи с этим проводятся исследования, направленные на выявление особенностей рецидивирующего афтозного стоматита; обоснование причины развития рецидивирующего афтозного стоматита на фоне изменения внутренней среды организма, включающие системные и локальные нарушения иммунометаболических процессов. Совершенствуются мероприятия по повсеместному скринингу населения и выбор оптимальной тактики диагностики заболеваний, разрабатываются алгоритмы диагностики и лечения, а также мероприятия, продлевающие сроки ремиссии. Высокая распространённость и низкая эффективность терапии, а также постоянный риск трансформации в более тяжелую форму определяют социальную значимость РАС и необходимость установления новых патогенетических механизмов развития заболевания и усовершенствование терапии РАС.

В нашей стране, на сегодняшний день, для развития медицинской сферы по мировым стандартам, проводятся мероприятия по ранней диагностике заболеваний СОПР, а также снижению частоты их осложнений среди населения. Для этого необходимо выполнение широкомасштабных программных исследований по изучению патогенеза с внедрением в практическую деятельность методов ранней диагностики и разработкой современных методов лечения РАС «... 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 ...»². Первостепенными задачами в настоящее время являются своевременная ранняя диагностика и разработка современных методов лечения РАС,

¹ По данным ВОЗ 2014 г.

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения» от 7 декабря 2018 года.

которые позволят достичь снижения частоты осложнений, продлят сроки ремиссии данного заболевания, что позволит повысить качество жизни различных слоев населения.

Данное диссертационное исследование, в определённой степени, служит решению задач предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации³.

Научные исследовательские работы, направленные на совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики РАС проводятся в ведущих мировых научных центрах и учреждениях высшего образования, в частности: University of Pennsylvania (США), King's College Dental Institute (Великобритания), Medical University of Lodz (Польша), University of Eastern Finland (Финляндия), Universidad CEU San Pablo (Испания), Universidade Federal, de Minas Gerais (Бразилия), University Hospital Rigshospitalet (Дания), Seoul National University, Yonsei University (Корея), Harvard School of Dental Medicine (США), University of Oslo (Норвегия), Malaysian Dental Council (Малазия), University of Dundee (Шотландия), Cardiff University (Англия), University of Sydney, University of Western Australia (Австралия), Tel Aviv University (Израиль), The Nippon Dental University (Япония), Hokkaido University (Япония), University of Sichuan, Peking University (Китай) и в Ташкентском стоматологическом институте (Узбекистан).

На основе проведенных исследований по совершенствованию методов диагностики и оптимизации патогенетических методов лечения РАС получен ряд научных результатов, в частности: что частота РАС колеблется не менее 4 эпизодов в год (University of Pennsylvania (США)); дебют развития клиники у пациентов с различными клиническими формами отмечен в возрастные

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.upenn.edu; www.ucl.ac.uk; www.kch.nhs.uk; www.en.umed.pl; www.uef.fi; www.uspceu.com; www.ufmg.br; www.rigshospitalet.dk; www.snu.ac.kr; www.yonsei.ac.kr; hsdm.harvard.edu; www.uio.no; www.mdc.moh.gov.my; www.dundee.ac.uk; www.cardiff.ac.uk; www.omfsurgeryuoft.com; www.sydney.edu.au; www.uwa.edu.au; www.tau.ac.il; www.ngt.ndu.ac; www.hokudai.ac.jp; www.scu.edu.cn; www.pku.edu.cn; www.tsdi.uz и другие источники.

периоды (University Department of Oral Medicine, Surgery and Pathology (Великобритания)); разрабатываются современные стандарты обследования, лечения и профилактики заболевания для адекватной терапии РАС (University College London (Великобритания)); доказана роль в развитии РАС цитокинового дисбаланса с преобладанием провоспалительных цитокинов (GKT Dental Institute London (Великобритания)); изучена роль неконтролируемого применения иммуномодуляторов в развитии РАС (Medical University of Lodz (Польша)); доказана роль носительства полиморфизма гена TNF-а в развитии патологии СОПР (University Hospital Rigshospitalet (Дания)); усовершенствована патогенетически ориентированная терапия РАС (Yonsei University (Корея)); разрабатываются новые алгоритмы лечения по снижению частоты встречаемости РАС (Harvard School of Dental Medicine (США)); разрабатываются и совершенствуются методы диагностики, комплексного патогенетического лечения и профилактики РАС СОПР (Ташкентский государственный стоматологический институт, (Узбекистан)).

В мире по усовершенствованию диагностики, патогенетической терапии и профилактики пациентов с РАС, ведутся исследования по следующим приоритетным направлениям: разработка новых этиологических факторов развития рецидивирующего афтозного стоматита; изучен вклад генетического полиморфизма в развитии РАС; о роли наследственной отягощенности в риске возникновения РАС; цитогенетических и кариологических нарушений ядер буккальных эпителиоцитов; разрабатываются комплексные молекулярно-генетические исследования полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов их ассоциация с риском развития РАС и тяжестью его клинического течения; о роли герпес-вирусной инфекции в развитии РАС; уровня белков острой фазы воспаления в различные периоды развития РАС.

Степень изученности проблемы.

В последнее десятилетие проблема диагностики и лечения пациентов с РАС продолжают изучаться в работах зарубежных и отечественных ученых. Изучение распространенности РАС весьма актуально за рубежом, в течение нескольких десятилетий ему посвящено значительное число исследований. У пациентов с РАС наблюдается усиленный иммунологический ответ на некоторые триггерные факторы, такие как механическое повреждение, стресс или бактериальные и вирусные антигены. На генетическую детерминированность РАС указывает высокая распространенность афт у родственников (Бодиенкова Г.М., Титова Ж.В. 2015, Gallo С.В., Mimura М.А. 2009, TaitWojno E.D. 2019, Zhang M., Xu J.2017). Изучено нарушения внутреннего гомеостаза, возникающие под воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов, проявляющееся изменениями морфофункциональных, физико-химических и биохимических показателей, приводят к изменениям дифференцировки эпителия СОПР, обнаруживаемым по морфологическим изменениям ядер (Артемьева И.А., 2019, Гасюк Н.В. 2017, Калаев В.Н. 2014, Мейер А.В., Дружинин В.Г. 2010, Sachin J. 2013).

Настоящее время доказано, что в патогенезе РАС важную роль играют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), интерлейкин-1b (Бодиенкова Г.М. 2015, Slebioda Z., Szponar E. 2013, Sun M., Fu S.M. 2013, Wu D., Xin J. 2018).

В нашей стране ряд авторов работали над изучением и поиском новых методов лечения, диагностики и профилактики РАС СОПР. Исследованиями Д.М. Рустамовой (2007) разработана системная энзимо-терапия у больных с РАС, который, в свою очередь, способствовал активной элиминации и клиренсу циркулирующих иммунных комплексов; У.А. Шукурова (2009) изучила поражаемость РАС у беременных с дисбиотическими изменениями и снижением неспецифической резистентности ротовой полости с угнетением защитных реакций СОПР, а также разработала механизм патогенетически обоснованного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (2018); С.Х. Юсупалиходжаева (2019) усовершенствовала этиопатогенетическое лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта; Н.Н. Хабибова (2019) разработала схему лечения РАС с применением пробиотиков, иммуномодулирующих и дезинфицирующих средств.

В связи с этим, имеющиеся на сегодняшний день тенденции к росту частоты тяжести РАС, необходимо разработать современные методы диагностики патогенетических механизмов развития, рецидивирующего афтозного стоматита, что требует проведение широкомасштабных углубленных исследований, разработки новых патогенетических персонализированных методов терапии и профилактики РАС, который, в свою очередь, указывает на актуальность и востребованность диссертационной работы. Это определяет соответствие данной диссертационной работы приоритетным направлениям научно-исследовательских работ РУз.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института по теме: «Учитывая действия среды внешних факторов, разработать и улучшить методы ранней диагностики, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний». (№ 011400196)

Цель исследования: Оптимизация диагностики, лечения и профилактики рецидивирующего афтозного стоматита с учётом клинко-диагностических данных, уровня герпес-вирусной нагрузки и полиморфизма генов провоспалительных цитокинов.

Задачи исследования:

изучить частоту встречаемости, тяжесть клинического течения и уровень лечебно-диагностической помощи рецидивирующего афтозного стоматита в Республике Узбекистан;

изучить наследственную отягощенность больных с рецидивирующим афтозным стоматитом и её ассоциацию с тяжестью клинического течения заболевания;

изучить функциональное состояние буккальных эпителиоцитов и колониальную резистентность слизистых оболочек полости рта, как биомаркеров рецидивирующего афтозного стоматита.

определить риск развития и тяжесть клинического течения рецидивирующего афтозного стоматита по результатам молекулярно-генетического тестирования полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов;

охарактеризовать роль герпесвирусного инфицирования в развитии и тяжести клинического течения рецидивирующего афтозного стоматита.

дать характеристику роли цитокинового баланса и белков острой фазы воспаления в патогенезе рецидивирующего афтозного стоматита.

разработать алгоритм персонифицированной терапии и профилактики рецидивов рецидивирующего афтозного стоматита в зависимости от исходного клинического статуса, состояния буккального эпителия, уровня герпесвирусного инфицирования и полиморфизма генов провоспалительных цитокинов IL-1b локуса +3953 С-Т и гена TNF - α локуса -308G –А.

Объектом исследования 143 больных РАС в возрасте 18-60 лет, получавших амбулаторное лечение в клинике терапевтической стоматологии Ташкентского Государственного стоматологического института за период с 2014 года по 2019 года. Группу контроля составили 46 человек сопоставимого пола и возраста без заболеваний СОПР.

Предмет исследования: составили больные рецидивирующим афтозным стоматитом фиброзной и рубцующейся формой, буккальные эпителиоциты слизистой оболочкой полости рта, ротовая жидкость, сыворотка крови.

Методы исследования. В работе использованы клинические, иммунологические, генетические, биохимические, патоморфологические, статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано утяжеление клинического течения и частоты РАС, а также негативная тенденция «омоложения» данной патологии, а именно выявлена максимальная частота возникновения в молодом и среднем возрастном диапазоне;

группу повышенного риска возникновения РАС составляют пациенты, имеющие двух больных родителей, братьев или сестер, что говорит о высокой наследственной отягощенности и наличия генов TNFα локуса 308 G-A и IL-1B локуса 3954 С-Т;

доказана клиничко-диагностическая значимость цитогенетических и кариологических нарушений, уровня колониальной резистентности и электрокинетической подвижности ядер буккальных эпителиоцитов, как маркеров тяжести течения и рецидивирования РАС.

установлена зависимость полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов гена TNF α локуса 308 G-A и IL-1 β локуса 3954 C-T и их ассоциации с риском развития РАС и тяжестью его клинического течения, а также показана роль полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов в провоспалительной цитокинемии.

доказана роль герпес-вирусной инфекции в развитии РАС, наличие и тяжесть которого ассоциированы с диагностически значимыми титрами специфических антител классов IgG и IgM к герпесвирусной инфекции и клинически значимыми концентрациями герпес вирусов в плазме крови, которые обосновывают необходимость оценки типа герпес-вирусного инфицирования при диагностике, контроле эффективности терапии и прогнозировании возможности рецидива.

впервые установлена клиничко-диагностическая значимость оценки цитокинового баланса и уровня белков острой фазы воспаления в различные периоды развития РАС, в патогенезе которого значимо нарастание цитокинового дисбаланса с преобладанием провоспалительных цитокинов и увеличение концентрации С-реактивного белка и фибриногена, а также снижение церуллоплазмينا.

Практическая ценность исследований

Результаты исследований способствуют существенному расширению клинических, анамнестических и молекулярно-генетических критериев диагностики, лечения и профилактики рецидивов при РАС и повышению качества медицинской помощи.

Предложен новый подход к диагностике, терапии и профилактике рецидивов заболевания по цитогенетическим показателям, повреждению ядер и резистентности буккальных эпителиоцитов; наличию и характеру герпесвирусного инфицирования и уровню системного воспаления.

Генетическими маркерами риска развития выраженных клинических форм патологии (средней тяжести и тяжёлое течение) является сочетание носительства гетерозиготного генотипа С/Т и гомозиготного генотипа С/С полиморфизма С/Т 3595 гена IL-1 β , носительство аллеля Т повышает риск заболевания у все пациентов.

Разработана патогенетически ориентированная терапия и профилактика рецидивов, включающая коррекцию поврежденных ядер буккальных эпителиоцитов, их колониальной резистентности и электрокинетической активности (Траумель С крем); уровня и характера герпесвирусного инфицирования (Улкарил и Гроприносин) и системного воспалительного ответа (иммуномодулятор Деринат).

Разработан алгоритм персонифицированной терапии и профилактики рецидивов рецидивирующего афтозного стоматита в зависимости от исходного клинического статуса, состояния буккального эпителия, уровня герпес-вирусного инфицирования и полиморфизма генов провоспалительных цитокинов IL-1 β локуса +3953 C-T и гена TNF - α локуса 308G -A способствует клиническому выздоровлению, укорочению срока лечения,

удлинению ремиссии и снижению числа рецидивов.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием в научном исследовании современных теоретических методов и подходов, достаточным количеством больных, целесообразность и современность используемых методов; разработкой современных методов диагностики, алгоритмов персонифицированной терапии и профилактики рецидивирующих афтозных стоматитов на основании их клинических, иммунологических, генетических, биохимических, патоморфологических и статистических методов исследования, сравнением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями, результаты которого подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в необходимости использования качественных и количественных показателей состояния буккальных эпителиоцитов, что оптимизирует диагностику, терапию и повышает результаты лечения РАС. Обоснована необходимость молекулярно-генетических исследований полиморфизма генов провоспалительных цитокинов для установления риска развития РАС, тяжести его клинического течения и показателей цитокинового статуса. Установлена этиологическая значимость герпесвирусной инфекции в иницировании РАС и его тяжести, показана роль типа герпесвирусного инфицирования в риске развития заболевания. Показана роль цитокинового дисбаланса и белков острой фазы воспаления как критериев тяжести патологии и противорецидивной терапии.

Практическая ценность результатов исследования заключается в разработке клинических, анамнестических, цитологических, молекулярно-генетических, биохимических и вирусологических критериев диагностики, персонифицированной терапии и профилактики рецидивов при РАС и в назначении патогенетически ориентированной терапии, учитывающей тяжесть течения, кратность рецидивов, наследственную отягощенность, генотип пациента, уровень и характер герпесвирусного инфицирования, состояния системного воспалительного ответа.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научных исследований по современной диагностике, эффективности лечения и профилактике рецидивирующего афтозного стоматита разработаны и рекомендованы к внедрению следующие методические рекомендации:

«Профилактика обострений афтозного стоматита слизистой оболочки полости рта на основе прогнозирования риска развития рецидива заболевания» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н-р/194 от 21.12.2016г.). Использование предлагаемого метода позволяет повысить эффективность курации больных РАС, своевременно назначать более эффективную схему лечения, обоснованно оценить эффективность проведенной терапии и прогнозировать стойкость достигнутой ремиссии, а

значит разработать индивидуальную по отношению к каждому больному схему лечебных и профилактических мероприятий;

«Клиническая эффективность применения препарата Улкарил в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н-р/479 от 23.11.2020г.). Данная методическая рекомендация сокращает количество рецидивов РАС более чем в 2-3 раза, а тяжесть рецидива в 3,60 раза;

«Эффективность иммуномодулятора Гроприносина в комплексной терапии пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н-р/480 от 23.11.2020г.). Использование данного метода позволяет значительно уменьшить уровень показателей системного и локального воспаления, что оказывает положительное влияние на клиническое течение, сроки эпителизации афтозных элементов и частоту рецидивов РАС;

Научные результаты по повышению эффективности диагностики, терапии и профилактики больных с РАС, внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в клиническую практику в отделение терапевтической стоматологии клиники Ташкентского государственного стоматологического института, ГУП «1-стоматологическая поликлиника», ГУП Самаркандской городской стоматологической поликлиники и Самаркандской областной стоматологической поликлиники, а также в клиническую практику стоматологических поликлиник города Ташкента (отражено в заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 2017 года 11 декабрь 8н-з\52). По результатам внедрения полученных научных исследований в клиническую практику разработан алгоритм персонифицированной терапии и профилактики рецидивов РАС, которые существенно повысили эффективность терапии, привели к снижению длительности лечения, сокращению сроков лечения, за счет снижения частоты рецидивов, и продления длительности ремиссии.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены в 14 научно-практических конференциях, из них 7 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 35 печатные работы; в том числе 17 журнальных статей, 18 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических результатов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 196 листов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, обосновано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические

результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведены данные о внедрении результатов исследований, изложена структура диссертации и количество опубликованных работ.

В первой главе диссертации подробно изложено состояние современных аспектов клиники и этиопатогенеза рецидивирующего афтозного стоматита, современные подходы к патогенетической терапии рецидивирующего афтозного стоматита, генетические аспекты этиологии и патогенеза рецидивирующего афтозного стоматита, а так же описана роль вируса герпеса и герпесвирусной инфекции в патогенезе заболеваний слизистой оболочки полости рта и в патогенезе рецидивирующего афтозного стоматита.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследований»** дана общая характеристика проведенных исследований, выполненных на базе кафедры терапевтической стоматологии ТГСИ.

В исследовании приняли участие 143 пациента с РАС, составивших основную группу (ОГ). Группу контроля (КГ) составили 113 человек, сопоставимых с ОГ по возрасту и основным социально-демографическим характеристикам. Для изучения частоты наследственных форм РАС, анализ данных осуществлялся с помощью разработанной нами карты учета больных с диагнозом РАС. Получена информация о заболеваемости РАС среди родственников I, II, и III степеней родства: пробандов, сибсов, родителей и прауродителей, общее число изученных составило 1085 человек основной и 955 контрольной группы.

При изучении иммуногенетических факторов и системных патогенетических механизмов развития РАС в исследование включены пациенты с рецидивирующим афтозным стоматитом (по МКБ-10 рубрика «Рецидивирующие афты полости рта K12.0) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $38,22 \pm 1,30$ года), в том числе 63 мужчин и 80 женщин. (таблица 1).

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов с РАС и группы контроля

Показатель		Основная группа пациента с РАС, n=143		Группа контроля n=46	
I	Возраст, годы	абс.число	%	абс.число	%
1.1.	18-20	30	20,98	9	19,56
1.2.	21-30	40	27,97	13	28,26
1.3.	31-40	45	31,47	15	32,61
1.4.	41-50	21	14,68	7	15,22
1.5.	51-60	7	4,20	2	4,35
Всего:		143	100,0	46	100

II.	Тяжесть клинического течения:				
2.1.	Легкая	62	43,36	-	-
2.2.	Средней тяжести	50	34,97	-	
2.3.	Тяжелое	31	21,67	-	
	Всего:	143	100	46	
III.	Клиническая форма:				
3.1.	фиброзная	100	69,93	-	
3.2.	рубцующаяся	43	30,07	-	
	Всего:	143	100	46	

Оценены изменения морфологической дифференцировки ядер буккального эпителия, их электрокинетическая подвижность, а также цитогенетические и цитотоксические нарушения ядерного аппарата клеток.

Электрокинетическую активность – ЭКА,% буккальных эпителиоцитов оценивали методом внутриклеточного электрофореза. О реактивности клеток буккального эпителия судили по индексу естественной колонизации и уровня адгезивных реакций в паре «Candida albicans – буккальные эпителиоциты». по Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А., В.Н. Калаеву.

По тяжести течения заболевания выделены 3 группы пациентов. Группу контроля составили 46 практически здоровых лиц, без наличия хронических заболевания и отсутствия острой патологии на момент обследования. Группы сравнения были сопоставимы по гендерным и возрастным характеристикам.

Для типирования генов-кандидатов TNF α (rs1143634:chr6:31575254; GRCh38.p12) и IL1b (rs1800629:chr2:112832813; GRCh38.p12) были использованы методы HRM-qPCR (Stratagene M*3005P, Agilent Technologies, Германия; DT-Prime, Россия) и метод микрочиповой PCR-детекции (MCE 202 MultiNA, Zhimadzu, Япония). В работе использовали термостабильную ДНК-полимеразу Taq, фирмы "DNA technology" (Москва, РФ).

Измерение концентрации ДНК проводилось на спектрофотометре NanoDrop™ Lite (Thermo Fisher Scientific, USA) и все образцы ДНК были 50-100 ng/ μ l.

Оценку отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди -Вайнберга (РХВ) осуществляли с помощью программы анализа генетических данных GenePop (Genetics of Population). Рассчитывали частоту вариантов аллелей и генотипов. Отклонение ожидаемой гомо – и гетерозиготности от наблюдаемый (D) рассчитывали по формуле: $D=(hobs—hexp)/hexp$, где hobs и hexp — ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготности.

Методом ПЦР изучена вирусная нагрузка ГВИ 1 и 2 типов, ВЭБ и ЦМВ в крови. Количественное определение в пробе 10–100 копий ДНК вируса (1000 ГЭ/мл в 1 мл образца) методом ПЦР характеризует «здоровое носительство»,

а выявление 100 и более копий (10000 ГЭ/мл в 1 мл образца) позволяет установить активную фазу вирусной инфекции.

Определение уровня про – (ФНО- α ; ИЛ-1 β и ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов проводилось с помощью тест системы производства ООО «Цитокины» (Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Концентрацию С-реактивного белка определяли стандартным набором ИФА „CRP Single Test; фибриногена – при помощи набор реагентов для определения концентрации фибриногена в плазме крови Тех-Фибриноген-тест и церуллоплазмину – набором реагентов для определения церуллоплазмину фирмы Thermo Fisher Scientific.

Пролечено 3 группы пациентов:

1 группа сравнения (33 пациента) получала общепринятое лечение, антисептическая обработка полости рта осуществлялась 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата, местно – аппликации пасты метрогил-дента, иммуномодулирующую терапию.

2 основная группа (32 пациента) в дополнение к общепринятой терапии получала активизатор клеточного и гуморального иммунитета Деринат.

3 основная группа (33 пациента) в дополнение к терапии 2 основной группы (Деринат) получала противовирусную терапию Улкарилом и Гроприносином.

В третьей главе собственные исследования изучена наследственная отягощенность рецидивирующего афтозного стоматита, полиморфизм генов провоспалительных цитокинов, колониальная резистентность слизистой полости рта и маркеры системного воспаления при различной тяжести заболевания.

Нами проанализирована информация о заболеваемости РАС среди родственников I, II, и III степеней родства (рисунок 1).

Применение методов описательной статистики с определением диагностического отношения шансов позволило сделать в отношении наследственной отягощенности РАС и взрослых пациентов следующее выводы:

- наличие родственников первой или второй степеней родства, также страдающих РАС повышает риск развития (OR) заболевания в 11,099;

- наиболее значимо влияние наследственной отягощенности в возрастных диапазонах 18 – 24 года и 25 - 34 года, где её наличие повышает риск РАС соответственно в 14,467 и в 18,353 раза;

- объектом пристального внимания клиницистов должна быть группа пациентов, имеющая двух больных родителей (OR =6,552), а также больных братьев (OR= 6,552) или сестер (OR= 6,396);

- к группе повышенного риска развития тяжёлых рубцующихся форм заболевания относятся пациенты, имеющие родственников первой или второй линии родства, также страдающих РАС.

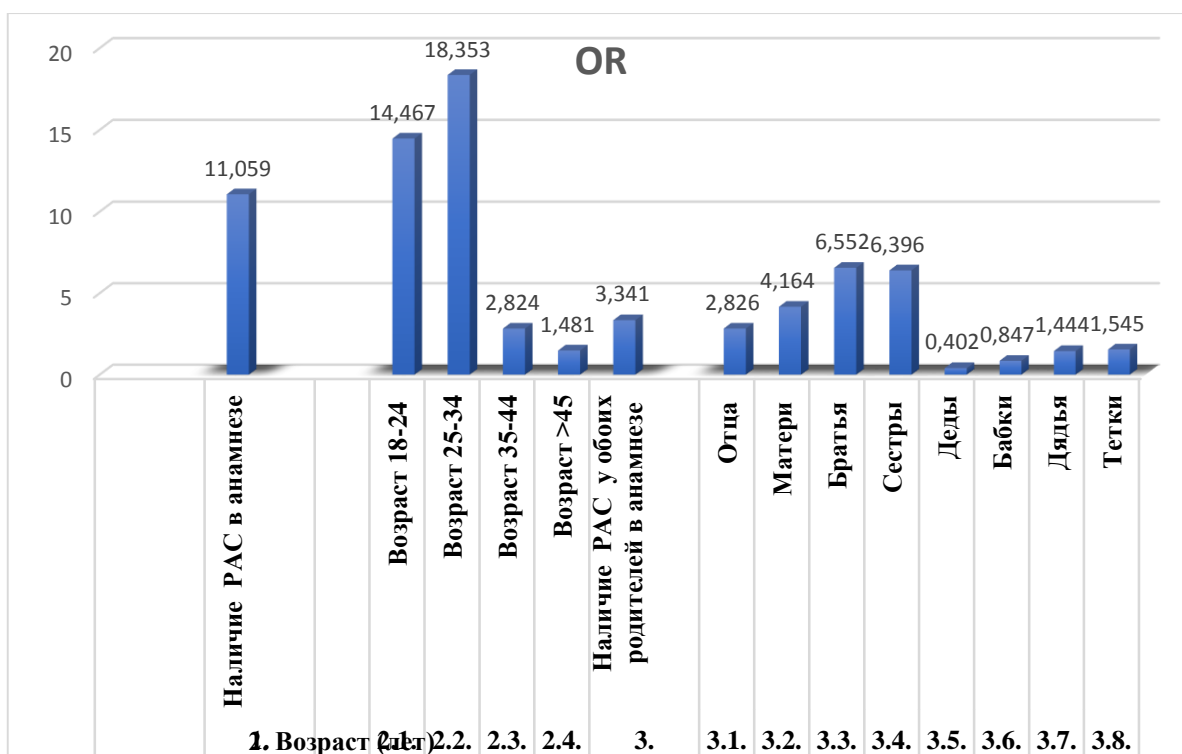


Рис. 1. Относительные риски возникновения РАС у пациентов с различной наследственной отягощенностью

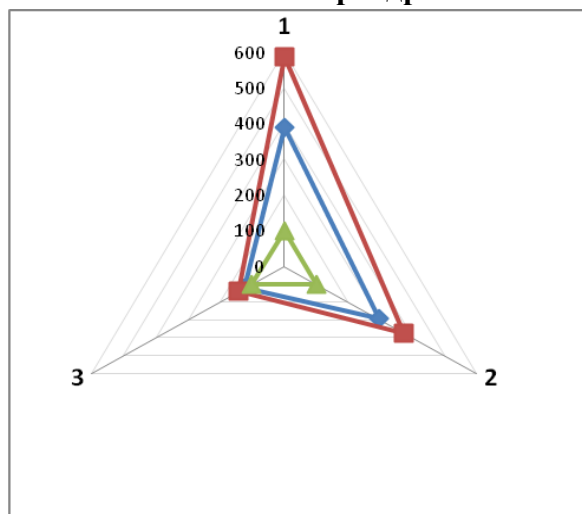
Результаты цитогенетических кариологических исследований буккальных эпителиоцитов у пациентов с различными клиническими формами РАС свидетельствуют о том, что частота встречаемости цитогенетических нарушений определяется стадией заболевания и клинической формой. Максимальная частота цитогенетических нарушений зарегистрирована в период разгара при тяжёлом течении РАС. При тяжёлом течении РАС частота обнаружения микроядер, клеток с протрузиями типа «разбитое яйцо», «пузырек», «язык» превышала значения контроля на 288,3% - 410,0%; при течении средней тяжести – на 180,00 – 220,00% и при легком течении – 145,20% - 180,00% (Рисунок 2).

Одновременно регистрировались и другие нарушения ядер, существенно возрастало число клеток с пролиферации (клетки с двумя ядрами и круговой насечкой), значительно увеличивалось число клеток с двумя ядрами и круговой насечкой более выраженное в период обострения заболевания у пациентов с тяжёлой формой. Так, в период обострения общая частота клеток с пролиферацией ядра превышала показатели контрольной группы при легкой форме на 106,0% ($P < 0,01$), при течении средней тяжести - на 190,0% ($P < 0,001$) и при тяжёлом течении – на 260,00% ($P < 0,001$).

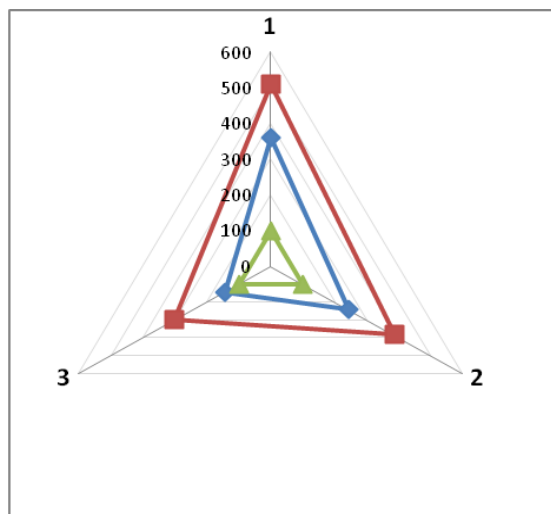
Обострение (разгар) заболевания

Период реконвалесценции

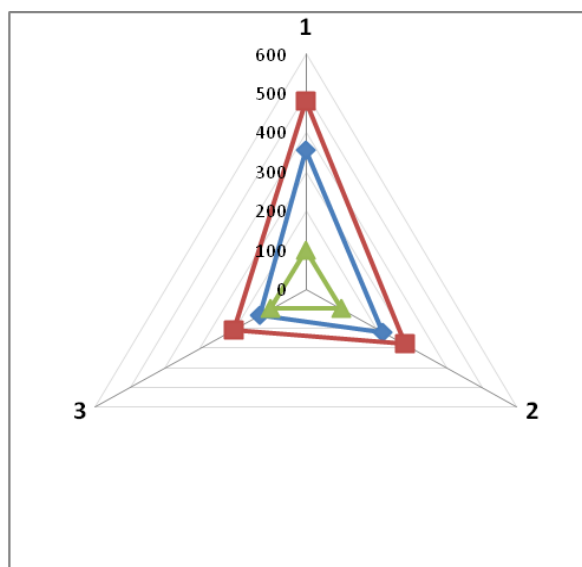
Клетки с микроядрами



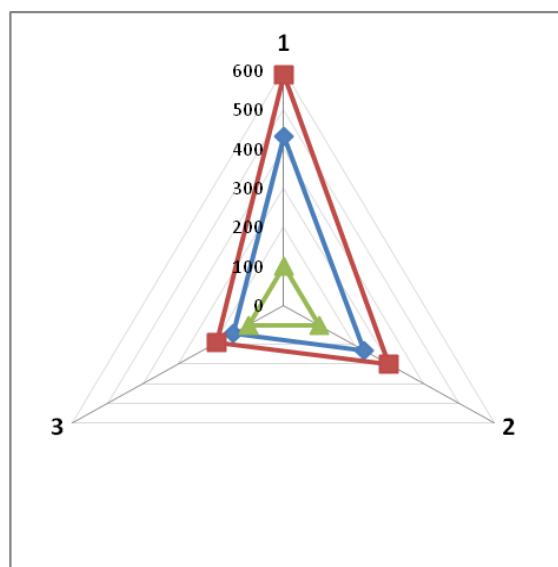
Протрузия типа «разбитое яйцо»



Протрузия типа «пузырек»



Протрузия типа «язык»



Примечание: 1 – обострение; 2 – реконвалесценция; 3 – ремиссия;

Фибринозная форма;

Рубцующая форма ;

Контроль -100%

Рис 2. Цитогенетические показатели буккального эпителия у пациентов с РАС (в % по отношению к контролю).

При изучении признаков ранней деструкции ядра (ядра с перинуклеарной вакуолью, конденсацией хроматина, вакуолизацией ядра) установлено, что средние значения показателей ранней деструкции ядра во все периоды заболевания с высокой степенью статистической значимости ($P < 0,05$) превосходят значения группы контроля.

Одновременно при РАС чаще регистрировались ядра с завершённой деструкцией ядер (кариопикнозом, кариорексисом, кариолизисом и

аконтозными клетками) превышая значения контроля соответственно на 97,40%($P<0,01$) при легком течении; на 140,00%($P<0,01$) при течении средней тяжести и на 210,00% ($P<0,01$) при тяжелом РАС.

Таким образом, установлены достоверные нарушения цитогенетических и кариологических показателей буккального эпителия у пациентов с РАС и сохранение данных изменений в период ремиссии и реконвалесценции.

При легкой форме РАС естественная колонизация буккальных эпителиоцитов ИЕКБЭ превышал значение контрольной группы на 112,88% ($P \leq 0,01$); при течении средней тяжести – на 170,00% и при тяжелом течении – на 210,00%; соответствующие превышения адгезивности *S. Albicans* составили 49,25 % ($P \leq 0,05$); 75,92% и 116,56 % ($P \leq 0,05$).

Далее исследовали индивидуальную генетический профиль генов провоспалительных цитокинов у пациентов с РАС.

Как показывает наше исследование, генетический полиморфизм -308 G/A TNFA ассоциирован с предрасположенностью к хроническому рецидивирующему афтозному стоматиту. У пациентов с РАС обнаружено статистически значимое увеличение частоты носительства мутантного аллеля А и его гетерозиготного варианта G/A. При этом носительство аллеля G и гомозиготного варианта G/G протективно как в отношении наличия патологии, так и её тяжести. Очевидно, что протективный характер носительства аллеля G и гомозиготного варианта G/G ассоциированы с более низким уровнем экспрессии цитокина TNF- α , а значит с менее выраженными пагубными эффектами.

На основании проведенных исследований можно сделать заключение, что полиморфизм 308 G/A гена TNFA, кодирующий экспрессию провоспалительного цитокина TNF – а патогенетически значим в развитии хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Полиморфизм 308 G/A rs 1800629 гена TNFA, носительство аллеля А и гомозиготного генотипа G/A можно рассматривать как наследственную предрасположенность к РАС и критерий тяжести его клинического течения.

Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса -3539C>T гена IL-1b у здоровых и в группе пациентов с различной тяжестью РАС отражают срыв адаптационных механизмов цитокиновой системы с нарастанием тяжести патологии. У пациентов с легким течением патологии выявление низкопродуктивного гомозиготного варианта CC гена IL-1 β (+3953) ассоциировано с низким уровнем продукции IL-1 β , а при клиническом течении средней и высокой тяжести носительство высокопродуктивного мутантного аллеля T свидетельствует о гиперпродукции провоспалительного цитокина IL-1 β . Установленная ассоциация может быть важной для прогнозирования развития РАС, протекающего на фоне различных по патогенезу патологий.

Полученные результаты доказывают, что полиморфизм гена IL-1B в полиморфном локусе 3954 C-T и гена TNF α полиморфного локуса 308G -A

являются генетической детерминантой, обуславливающей уровень провоспалительной цитокинемии при РАС (Таблица 2).

Таблица 2.

Ассоциация полиморфных участков гена TNF- α с наличием РАС

Генотипы / аллели	Пациенты с РАС n=143	Контроль n=46	X ² , P	OR 95% DI
Генотипы:			1,143	0,286
G/G	123/86,01	44/95,65	P=0,077 P >0,05	0,064-1,275
A/G	20/13,99	2/4,35	2,889 P<0,090 P>0,05	3,577 0,803-15,933
A/A	0/0	0	0	0
Всего	143/100,0	46/100,0		
Аллели:				
G	262/91,61	90/97,83	4,201 P<0,041 P<0,05	0,243 0,056-1,047
A	24/8,39	2/2,17		4,122 0,955-17,790
Всего:	286/100,0	92/100,0		

С учётом важности цитокиновой регуляции иммунного ответа при развитии РАС и участии цитокинов в патогенезе патологии, полученные результаты свидетельствуют о высоком риске развития РАС у носителей аллеля Т и генотипов Т/Т и С/Т гена IL-1B и аллеля А и генотипа G/A гена TNF α . (Таблица 3).

Таблица 3.

Ассоциация частоты носительства полиморфного локуса -3539C>T гена IL-1b с рецидивирующим афтозным стоматитом

Генотипы / аллели	Пациенты с РАС n=143	Контроль n=46	X ² P	OR 95% DI
Генотипы				
C/C	92/64,34	38/82,61	5,412 P<0,20 P >0,05	0,368 0,160-0,849
C/T	44/30,78	7/15,22	2,213 P<0,137 P>0,05	2,176 1,028-5,967
T/T	7/4,90	1/2,17	0,565	2,316

			P<0,453 P>0,05	0,277-19,340
Всего	143/100,0	46/100,0		
Аллели:				
С	246/86,01	88/95,65	6,287 P<0,015 P>0,05	0,280 0,097-0,804
Т	40/13,99	4/4,35		3,577 1,244-10,287

Далее проведены исследования по оценке влияния герпесвирусного инфицирования на развитие и тяжесть клинического течения рецидивирующего афтозного стоматита полости рта.

Все пациенты обследованы на наличие маркёров вирусов герпеса - специфических антител классов IgM и IgG (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ). Противогерпетические антитела класса IgG обнаружены у 140 (97,90%) пациентов с РАС. В том числе, IgG к ВПГ-1 выявлены у 130 (90,91%) пациентов против 89,13% в группе контроля; к ВПГ-2 соответственно у 43 (30,07) против 12 (26,09%); к ВЭБ – у 131 (91,61) против 40 (86,96%) и к ЦМВ - 86 (60,14 %) против 27 (58,70). При этом частота обнаружения специфических антител класса IgG увеличивалась синхронно нарастания тяжести клинического течения РАС.

Установлено увеличение концентрации специфических IgG у пациентов с РАС относительно группы контроля. Так, у пациентов с РАС титр антител против ГВИ -1 был увеличен в в 5,41 раз; против ГВИ – 2 – в 2,21 раза; против ВЭБ – в в 4,69 раза и против ЦМВ – в 1,93 раза. У пациентов с РАС диагностирована также высокая герпес вирусная нагрузка плазмы крови. Уровень ГВИ-1 был увеличен в 4,47 раза; ГВИ -2 – в 2,04 раза; ВЭБ - в 3,67 раза и ЦМВ – в 3,61 раза. При этом уровень вирусной нагрузки увеличивается с нарастанием тяжести клинического течения заболевания.

Проведенные исследования продемонстрировали связь активности герпесвирусной инфекции с тяжестью клинического течения патологии, показано, что нарастание тяжести РАС ассоциировано с «персистирующим» и «реактивированным» типом герпесвирусной инфекции. Детекция ДНК вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барр позволила уточнить этиологическую значимость этих возбудителей и доказать связь тяжести патологии с обнаружением клинически значимых концентраций вирусов. Показанием для обследования на группу герпес-вирусов (ВПГ-1, ВПГ - 2, ВЭБ, ЦМВ) является тяжелое течение заболевания с торпидностью к терапии и частыми рецидивами. Нарастание тяжести клинического течения РАС ассоциировано с увеличением частоты обнаружения специфических антител классов IgG и IgM к ГВИ, а также и клинически значимых концентраций ГВИ в плазме крови (рисунок 3).

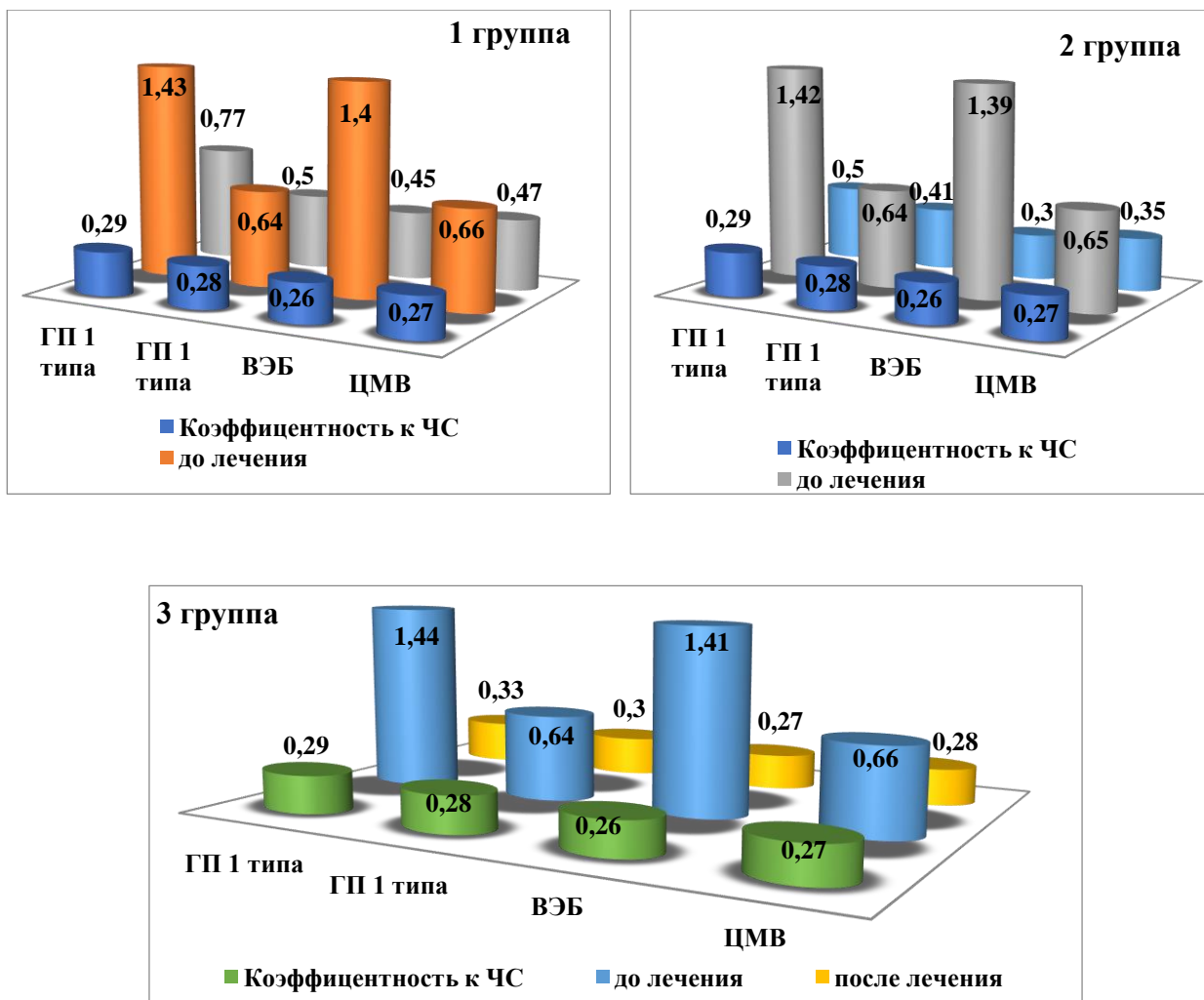


Рис. 3. Уровни специфических IgG (Ед/мл) в динамике терапии (мет.)

Установлена высокая клиническая значимость обнаружения «персистирующего» и «реактивированного» варианта течения герпесвирусной инфекции в развитии хронического рецидивирующего афтозного стоматита: частота «персистирующего» течения составила у пациентов с РАС 48,95% против 13,04% в группе сравнения ($\chi^2 = 18,665$; $P \leq 0,001$); «реактивированного» - соответственно 23,08% против 8,69% ($\chi^2 = 5,863$; $P \leq 0,05$).

При развитии РАС СОПР концентрация провоспалительных цитокинов значительно возрастает в исследуемых средах. Динамика и степень изменения концентраций цитокинов определяется изучаемой средой и тяжестью поражения СОПР. Так, в ротовой жидкости концентрация провоспалительных медиаторов резко возрастала (в 2-9 раз) уже при РАС легкой степени тяжести; а концентрация противовоспалительных снижалась.

В сыворотке крови динамика цитокинов зависела от тяжести заболевания; при РАС средней тяжести на фоне увеличения провоспалительных цитокинов регистрировалось некоторое (на 9,78 – 6,67%) увеличение противодействующей группы противовоспалительных медиаторов;

у больных РАС тяжелого течения концентрация противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови снижалась ($P < 0,05$).

Динамика цитокинового профиля ротовой жидкости имела несколько иные характеристики: обнаруживалось лавинообразное увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов уже у больных РАС легкого течения. На фоне резкого увеличения провоспалительных цитокинов регистрировалось достоверное ($P < 0,05$) снижение противовоспалительных медиаторов.

Выявлено увеличение провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6) в сыворотке крови, ротовой жидкости у больных РАС течения средней тяжести и тяжёлого течения и четкое снижение концентрации противовоспалительных медиаторов.

Изучение БОФ в различные периоды развития РАС в плазме крови и ротовой жидкости позволило выявить определенные закономерности изменения их содержания в зависимости от тяжести РАС и периода заболевания, которые отражают деструктивные изменения СОПР и состояние системного воспалительного ответа организма, сопровождающего локальные проявления в полости рта.

Изменение концентраций БОФ в биологических жидкостях (плазма крови и ротовая жидкость) коррелируют с тяжестью РАС и более выражены в ротовой жидкости.

На основании изучения уровня БОФ в период ремиссии выявлены и количественные особенности их продукции, отражающие патогенетические закономерности развития РАС.

Уровни БОФ в период ремиссии в обеих изучаемых жидкостях напрямую зависят от тяжести клинического течения РАС. У больных с тяжелым течением РАС в период ремиссии в обеих изучаемых биологических жидкостях сохранялась высокая отрицательная динамика БОФ воспаления.

Так, в ротовой жидкости обнаруживался С-реактивный белок в концентрации 0,12 г/л (выше контроля на 120%); концентрация трансферрина была снижена на 37,04% ($P < 0,01$); а фибриногена повышена на 65,13%; соответствующие соотношения в сыворотке крови составили 75,83% ($P < 0,01$); 29,17% ($P < 0,01$) и 65,13% ($P < 0,01$).

Сохранение нарушения концентраций БОФ в период ремиссии РАС может быть использовано как дополнительный критерий тяжести заболевания, а также как маркер тяжести и частоты рецидивов.

Воспалительная реакция при РАС универсальна и включает практически все реакции организма опосредованные действием токсинов и медиаторов различной природы, характеризуется совокупностью процессов эндотоксикоза с переходом в полиорганную недостаточность.

Синтез белков острой фазы активизируется под воздействием провоспалительных медиаторов (цитокинов, компонентов эндотоксикоза), представляет универсальную защитную реакцию, сопровождающую инфекционные процессы и интоксикации.

В четвертой главе определены клинические показатели, колониальная резистентность слизистой полости рта, герпесвирусная нагрузка и показатели системного воспаления в динамике терапии рецидивирующего афтозного стоматита.

Результаты клинических исследований, наследственной отягощенности, колониальной резистентности буккальных эпителиоцитов, носительством генетических маркеров провоспалительных цитокинов, герпесвирусной нагрузки и показателей системного воспаления явились обоснованием для разработки патогенетически ориентированной схемы лечения.

На начальном этапе терапии всем пациентам осуществлялось обезболивание эрозивно-язвенных элементов, их антисептическая обработка, удаление некротического налета протеолитическими ферментами. В период ремиссии осуществлялась санация полости рта, устранение очагов хронической инфекции, лечение органной патологии. Всем больным назначалась полноценная щадящая диета, запрещался прием острой пищи, спиртных напитков.

К обследованию привлекались специалисты: гастроэнтеролог, терапевт, аллерголог, оториноларинголог, эндокринолог и невропатолог.

При обосновании специфической терапии ориентировались на выявленные патогенетические механизмы развития и прогрессирования РАС и использовали лекарственные средства их стимулирующие или ограничивающие без ущерба для организма.

Результаты изучения генетических полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов явились основанием не только для установления новых генетических механизмов возникновения и прогнозирования тяжести течения РАС, но и послужили стимулом для разработки принципиально новых подходов выбора терапии. Коррекция нарушенного иммунного реагирования показана при врожденной недостаточности иммунитета. Для этого используются средства, замещающие или восполняющие недостающие звенья системы иммунитета, возникающие у пациентов в следствии врождённых полиморфизмов иммунной системы. Коррекция выявленных полиморфизмов в системе цитокинов является основой лечения и профилактики РАС.

У пациентов с РАС, являющихся носителями неблагоприятного аллеля Т, гомо и гетерозигот полиморфизма 308G>А гена TNF-А; гомо- или гетерозигот по высокопродуцирующему аллелю 3953T≥С гена IL-В, аллеля А и имеется высокий риск гиперпродукции одноимённых провоспалительных цитокинов и угроза утяжеления клинического течения рецидивирующего афтозного стоматита. Поэтому при лечении таких пациентов использовалась медикаментозная терапия, направленная на коррекцию воспалительного ответа, детерминированного наследственной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов.

С этой целью использовался иммуномодулятор Деринат, фармакологические эффекты которого заключаются в коррекции гуморального и клеточного звена иммунитета за счёт стимуляции В-лимфоцитов, активации Т-хелперов и стимулировании антивирусного и антибактериального иммунного ответа.

При обнаружении диагностических титров специфических антител классов IgG и IgM к ГВИ, а также клинически значимых концентраций ГВИ в плазме крови лечение дополняли противовирусными препаратами:

1. при изолированной герпесвирусной инфекции 1 или 2 типов назначали противовирусное средство Улкарил;

2. при комбинированной вирусной инфекции ВЭБ, ЦМВ и ГВИ -1 или 2 типов в качестве противовирусного средства использовали Гронриносин, имеющий широкий спектр противовирусной активности и обладающий иммуномодулирующим действием.

Клинические исследования и анализ результатов применения разработанных схем терапии продемонстрировали их высокую эффективность. У пациентов всех групп сравнения наблюдалась редукция клинических симптомов заболевания, эпителизация эрозивно-язвенных элементов на СОПР, а также достоверное снижение показателей функционального состояния буккальных эпителиоцитов и концентраций индикаторов системного воспаления.

Необходимо отметить, что максимально выраженный клинический эффект установлен в 3-ей группе (комбинированное лечение с назначением иммуномодулятора Дерината, мази Траумель и противовирусной терапии); на втором месте по эффективности находилась 2-я группа пациентов (назначение иммуномодулирующей терапии с учётом индивидуальных генотипов провоспалительных цитокинов) и минимальный эффект зарегистрирован в контрольной группе, пациенты которой получали общепринятое лечение. Общая клиническая эффективность лечения во 2-ой группе превосходила группу сравнения более чем на $\geq 31,15\%$; а в 3-ей группе $\geq 42,83\%$.

Одновременно с нормализацией клинического состояния пациентов зарегистрировано восстановление функционального состояния СОПР, что регистрировалось по нормализации цитогенетических, адгезивных и электрокинетических характеристик буккальных эпителиоцитов.

Средняя суммарная эффективность восстановления функциональных характеристик буккальных эпителиоцитов во 2-ой группе превосходила 1 группу сравнения более чем на $22,01\%$; а в 3-ей группе – более чем на $35,02\%$.

В ходе терапии отмечалась нормализация показателей гуморального иммунного ответа к герпесвирусам и герпесвирусной нагрузки плазмы крови. Средняя суммарная эффективность снижения титров специфических иммуноглобулинов IgG к изученным герпес вирусам во 2-ой группе была выше 1 группы сравнения более чем на $15,18\%$; а в 3-ей группе – более чем на $24,70\%$; соответствующая динамика герпесвирусной нагрузки плазмы крови составила $8,12\%$ и $14,59\%$.

Комбинированная иммуномодулирующая терапия с учётом индивидуальных генотипов провоспалительных цитокинов (2-ая группа) более эффективно (на 26,76%) по сравнению с общепринятой терапией восстанавливает нарушенный баланс цитокинов; включение в комплексное лечение антиретровирусной терапии повышает эффективность комплексного лечения на 40,50% .

В динамике терапии зарегистрировано также достоверное снижение концентрации и других показателей системного воспаления – белков острой фазы воспаления.

Уровень восстановления концентрации белков острой фазы воспаления определялась видом терапии: во 2 ой группе эффективность терапии превосходила общепринятой лечение более чем на 23,74%; в в 3-ей группе – более чем на 38,43%.

Таким образом, включение в комплекс стандартной терапии рецидивирующего афтозного стоматита полости рта иммуномодулятора Дерината, оказывающего активизирующее действие на клеточные и гуморальные показатели иммунитета и антитретровирусных препаратов Улкарила и Гроприносина, с иммуномодулирующими и противовирусными свойствами имеет преимущества перед базовой терапией данного заболевания. Разработанный комплекс позволяет значительно уменьшить уровень показателей системного и локального воспаления, улучшить цитогенетические показатели, резистентность к адгезии и физиологическую устойчивость буккального эпителия, что оказывает положительное влияние на клиническое течение, сроки эпителизации афтозных элементов и частоту рецидивов.

Результаты комплексного обследования пациентов с РАС, включающие клиническое состояние, наследственную отягощенность, колониальную резистентность буккального эпителия СОПР, носительство генетических маркеров провоспалительных цитокинов, уровень герпесвирусной нагрузки, а также показателей системного воспаления (цитокиновый профиль и белки острой фазы воспаления) в различные периоды заболевания позволили разработать критерии лечебно-профилактических мероприятий по профилактике обострений (Таблица 4).

Таблица 4.

Клинические состояния, наследственная отягощенность, колониальная резистентность СОПР, генетические полиморфизмы, уровень герпесвирусной нагрузки и показатели системного воспаления, как критерия терапии, и профилактика обострений.

Показатели	Риск рецидива	Меры профилактики
1. Тяжесть РАС:		
1.1 Легкая	низкий	Обследование и лечение
1.2. Средняя тяжесть	умеренный	
1.3. Тяжелая	высокий	

2. Возраст		
2.1. 18-34 года	высокий	Профилактическое обследование
2.2. Более 35 лет	умеренный	
3. Наследственная отягощенность:		
3.1. 2-е больных родителей	высокий	Профилактическое обследование
3.2. родственники 1,2 линии родства	умеренный	
4. Генетические полиморфизмы провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1b		
4.1. Носительство аллеля А, гетерозиготного генотипа а/А или TNF- α локус 308G→А	высокий	Превентивное обследование
4.2. Носительство аллеля С, гомозиготного генотипа С/С и гетерозиготного генотипа С/Т гена IL-В локуса 3539 С-Т	высокий	

Обоснование персонализированной терапии

5. Колониальная резистентность буккального эпителия		
5.1. Цитологические повреждения ядер	высокий	Обследование в период разгара и рецидива. Лечение Траумель С крем.
5.2. Деструкция ядра	высокий	
5.3. Колонизация буккального эпителия	высокий	
5.4. Электрокинетическая подвижность ядер	высокий	
6. Герпесвирусная инфекция		
6.1. Регистрация ГВ-1, ГВ-2, ЦМВ, ВЭБ в диагностических титрах	высокий	Обследование в период разгара и рецидива. Лечение Улкарил, Гроприносин.
6.2. Регистрация специфических IgG к ГВ-1, ГВ-2, ЦМВ и ВЭБ в количествах, превышающих разрешенные значения.	высокий	
7. Показатели системного воспаления		
7.1. Провоспалительная цитокинемия	высокий	Обследование в разгар и рецидив. Лечение с Деринат.
7.2. Белки острой фазы воспаления	высокий	

Тяжесть клинического течения, наследственная отягощенность, колониальная резистентность СОПР, генетические маркеры провоспалительных цитокинов, герпесвирусная нагрузка и показатели

системного воспаления, как критерии профилактических мероприятий обострений

Как видно из представленных в таблице данных немодифицируемыми факторами риска развития рецидивов заболевания и необходимости контрольных обследований являются: возраст 18 - 34 года; наследственная отягощенность, а также носительство генетических полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов гена TNF-а 308 G –А локуса и гена IL1В локуса 3539 С-Т.

Назначение профилактических мероприятий корректировалось сообразно обнаруженных сдвигов цитогенетических и/или кариологических нарушений буккальных эпителиоцитов, уровня герпесвирусной нагрузки и/или состояния системного воспаления.

Такой подход позволил максимально сократить медикаментозную нагрузку и исключить необоснованные назначения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота РАС на общем приёме по поводу заболеваний СОПР составляет $6.22 \pm 0,42$ %; с максимальной частотой в возрастном диапазоне 18 – 34 года (62,50 %), что свидетельствует о негативной тенденции «омоложения» данной патологии. Для адекватной терапии РАС необходимо внедрение современных стандартов обследования, лечения и профилактики заболевания.

2. Наследственная отягощенность повышает относительный риск развития (OR) РАС в 11,099 раза; группу повышенного риска составляют пациенты, имеющих двух больных родителей (OR =6,552), а также больных братьев (OR= 6,552) или сестер (OR= 6,396)

3. Тяжесть РАС ассоциирована с увеличением цитогенетических и кариологических нарушений, снижением колониальной резистентности и увеличением адгезивного потенциала буккальных эпителиоцитов.

4. Носительство аллеля А и гетерозиготного генотипа G/A полиморфизм 308 G/A rs 1800629 гена TNF-а и можно рассматривать как наследственную предрасположенность к РАС и они могут служить критериями тяжести его клинического течения. Генетическими маркерами риска развития выраженных клинических форм патологии (средней тяжести и тяжёлое течение) является сочетание носительства гетерозиготного генотипа С/Т и гомозиготного генотипа С/С полиморфизма С/Т 3595 гена IL-1В, носительство аллеля Т повышает риск заболевания у все пациентов.

5. У пациентов с РАС, независимо от тяжести клинического течения, генетические маркеры отражают высокий уровень системной провоспалительной цитокинемии. Носительство аллеля А полиморфного варианта гена TNF α локуса 308 G-А увеличивает риск повышенных концентраций одноименного цитокина TNF α в 5,152 раза; а цитокина IL-1b – в 3,590 раза; при этом носительство аллеля Т полиморфного варианта гена

полиморфизма гена IL-1B локуса 3954 C-T ассоциировано с повышением концентрации цитокина IL-1B -2,271 раз и цитокина TNF-α в 2,132 раза.

6. Наличие РАС и его тяжесть ассоциированы с диагностически значимыми титрами специфических антител классов IgG и IgM к герпесвирусной инфекции и клинически значимыми концентрациями герпес вирусов в плазме крови. .

7. В патогенезе РАС значимо нарастание цитокинового дисбаланса с преобладанием провоспалительных цитокинов, увеличение концентрации «позитивных» (С-реактивный белок и фибриноген) и снижение «негативных» (церуллоплазмин) белков острой фазы воспаления. Сохранение нарушений в период ремиссии РАС является критерием тяжести заболевания и необходимости противорецидивной терапии.

8. Показателями тяжести клинического течения и риска рецидива рецидивирующего афтозного стоматита являются такие клинические характеристики пациента как - тяжесть течения заболевания, возраст 18 – 34 года, наследственная отягощенность (наличие РАС у родителей и родственников 1,2 линии родства); генотип пациента - носительство аллеля А и гетерозиготного генотипа G/A полиморфизм 308 G/A rs 1800629 гена TNF-α; аллеля Т, гетерозиготного генотипа C/T и/или гомозиготного генотипа C/C полиморфизма C/T 3595 гена IL-1B.

9. Назначение патогенетически ориентированной терапии и профилактика рецидивов основаны на оценке цитогенетического состояния и повреждении ядер буккальных эпителиоцитов, их колониальной резистентности и электрокинетической активности (Траумель С крем); уровня и характера герпесвирусного инфицирования (Улкарил и Гроприносин) и состояния системного воспалительного ответа (иммуномодулятор Деринат).

10. Эффективность комплексной терапии РАС при использовании противовирусной терапии (Улкарил и Гроприносин повышает клиническую эффективность базовой более чем на 31,15% (2 группа); а включение иммуномодулятора Деринат повышает эту эффективность более чем на 42,84%.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE**

TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

ALIMOVA DONO MIRJAMOLOVNA

**CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF DIAGNOSTICS,
THERAPY AND PREVENTION OF RECURRENT AFTHOUSE
STOMATITIS**

14.00.21 – Stomatology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF SCIENCE (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2021

The theme of the doctoral dissertation (DSc) is registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with number B2019.1.DSc/Tib341

The doctoral dissertation (DSc) has been prepared at Tashkent state dental institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English) languages on the website of the Scientific Council (www.tdsi.uz) and on the website of “ZiyoNet” Information and information-educational portal (www.ziyounet.uz)

Scientific consultant:	Bekjanova Olga Esenovna doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Kopbayeva Mayra Taytoleuovna (Kazakhstan) doctor of medical sciences, professor
	Antonova Aleksandra Anatolevna (Russia) doctor of medical sciences, professor
	Gulyamov Surat Saidvalievich doctor of medical sciences, professor
Leading organization:	Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimova (Russia Federation)

Defence will take place « ____ » _____ 2021 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 at the Tashkent state dental institute (Address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+99871) 230-20-65; fax: (+99871) 230-47-99; e-mail: tsdi2016@mail.ru)

Dissertation is registered in Information-resource centre of Tashkent state dental institute, registration number № _____. The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address (Address: 100047 Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str.103. Phone: (+99871) 230-20-65.

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2021 year.
(mailing report № ____ or « ____ » _____ 2021 year).

N. K. Khaydarov

Chairman of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences

L. E. Khasanova

Scientific secretary of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences

H. I. Irsaliev

Chairman of the scientific seminar of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (Abstract of the doctoral dissertation)

The aim of the research work: optimization of diagnosis, treatment and prevention of recurrent aphthous stomatitis, taking into account clinical and diagnostic data, the level of herpes viral load and polymorphism of pro-inflammatory cytokine genes.

The object of the research work: 143 patients with RAS at the age of 18-60 who received outpatient treatment at the therapeutic dentistry clinic of the Tashkent State Dental Institute for the period from 2014 to 2019.

The scientific novelty of the research is as follows:

an increase in the severity of the clinical course and frequency of RAS has been proved, as well as a negative tendency to "rejuvenate" this pathology, namely, the maximum frequency of occurrence in the young and middle age range has been revealed;

the group of increased risk of RAS is made up of patients with two sick parents, brothers or sisters, which indicates a high hereditary burden and the presence of genes TNF α locus 308 G-A and IL-1B locus 3954 C-T;

proved the clinical and diagnostic significance of cytogenetic and karyological disorders, the level of colonial resistance and electrokinetic mobility of the nuclei of buccal epithelial cells, as markers of the severity and recurrence of RAS.

the dependence of the polymorphisms of the genes of proinflammatory cytokines of the gene TNF α of the locus 308 G-A and IL-1B of the locus 3954 C-T and their association with the risk of developing RAS and the severity of its clinical course was established, and the role of polymorphisms of the genes of pro-inflammatory cytokines in pro-inflammatory cytokinemia was shown.

the role of herpesvirus infection in the development of RAS has been proven, the presence and severity of which are associated with diagnostically significant titers of specific antibodies of the IgG and IgM classes to herpesvirus infection and clinically significant concentrations of herpes viruses in blood plasma, which substantiate the need to assess the type of herpesvirus infection during diagnosis, monitoring the effectiveness of therapy and predicting the possibility of relapse.

for the first time, the clinical and diagnostic significance of assessing the cytokine balance and the level of proteins of the acute phase of inflammation in different periods of the development of RAS was established, in the pathogenesis of which an increase in cytokine imbalance with a predominance of pro-inflammatory cytokines and an increase in the concentration of C-reactive protein and fibrinogen, as well as a decrease in ceruloplasmin, are significant.

The practical results of the study are as follows:

The research results contribute to a significant expansion of clinical, anamnestic and molecular genetic criteria for the diagnosis, treatment and prevention of relapses in RAS and improve the quality of medical care.

A new approach to the diagnosis, therapy and prevention of disease relapses in terms of cytogenetic parameters, damage to nuclei and resistance of buccal

epithelial cells is proposed; the presence and nature of herpesvirus infection and the level of systemic inflammation.

Genetic markers of the risk of developing severe clinical forms of pathology (moderate and severe) are the combination of carriage of the heterozygous C / T genotype and the homozygous C / C genotype of the C / T 3595 polymorphism of the IL-1B gene, the carriage of the T allele increases the risk of disease in all patients.

A pathogenetically oriented therapy and prevention of relapse has been developed, including the correction of damaged nuclei of buccal epithelial cells, their colonial resistance and electrokinetic activity (Traumeel C cream); the level and nature of herpesvirus infection (Ulkaril and Groprinosin) and the systemic inflammatory response (immunomodulator Derinat).

An algorithm has been developed for personalized therapy and prevention of relapses of recurrent aphthous stomatitis, depending on the initial clinical status, the state of the buccal epithelium, the level of herpes viral infection and polymorphism of the proinflammatory cytokine IL-1b genes at the +3953 C-T locus and the TNF- α gene at the 308G –A locus. clinical recovery, shortening of treatment, lengthening remissions and reducing the number of relapses.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, practical results, and a list of used literature. The volume of the material is 196 pages.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I булим (I часть; I part)

1. Alimova D.M., Bekjanova O.E. Epidemiological characteristic of aphthous stomatitis and real clinical practice of management of patients in Uzbekistan // Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. - India, 2020. -Volume 14, №4, October-December. P-7961-7967. Scopus халқаро илмий-техник базалар руйхатига киритилган.

2. Alimova D. M., Bekjanova O. E., Daminova N. R., Astanakulova M. M., Alimova S. Kh.. Cytogenetic and cytotoxic indicators of buccal epithelium in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis // Solid State Technology. –USA, 2020.-Volume 63, Issue: 6. P-15154-15163.

3. Камилов Х.П, Алимова Д.М., Усмонов Б.А., Иргашев Ш.Х., Муратова С.Т. Сравнительная оценка эффективности местного лечения рецидивирующего афтозного стоматита // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – Тошкент, 2015.-№1-С.6-9.

4. Камилов Х.П., Алимова Д.М. Современные аспекты клиники и этиопатогенеза рецидивирующего афтозного стоматита // Ўзбекистон тиббиёт журнали. –Тошкент, 2015.-№3 -С.86-90.

5. Камилов Х.П., Алимова Д.М. Нарушения микроциркуляции у больных с рецидивирующим афтозным стоматитом // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – Тошкент, 2015. -№5 -С.10-14.

6. Алимова Д.М., Камилов Х.П. Свободно радикальные процессы у больных с различной степенью тяжести с рецидивирующим афтозным стоматитом // Ўзбекистон тиббиёт журнали. –Тошкент, 2016. №4 -С.5-8.

7. Alimova D.M., Kamilov Kh.P. Factors of nonspecific of resistance and their clinical value at patients with reccurent aphthous stomatitis // European Science Review. -Avstria, Vienna, 2016 –P. 33-35.

8. Alimova D.M. Effect of lipid peroxidation on severityof clinical course and recurrence of aphrase stomatitis // European Science Review. -Avstria, Vienna. 2016 -9-10 September-October –P.60-63.

9. Камилов Х.П., Бекжанова О.Е., Алимова Д.М. Роль про и противовоспалительных цитокинов в патогенезе рецидивирующего афтозного стоматита // Клиническая стоматология. -Москва, Россия. 2017. -№1, -С.20-24.

10. Алимова Д.М. Камилов Х.П. Клинико-диагностическое значение белков острой фазы воспаления у больных рецидивирующим афтозным стоматитом // Ўзбекистон тиббиёт журнали. –Тошкент. 2017-№1, -С.29-33.

11. Алимова Д.М., Бахрамова Ф.Н. Абдуллаева М.Р. Анализ микрофлоры полости рта в клиническом течении хронического рецидивирующего

афтозного стоматита // Журнал Стоматология. –Тошкент, 2020 -№1(78), -С.22-25.

12. Бекжанова О.Е., Алимова Д.М., Каюмова В.Р. Наследственная отягощенность больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом слизистой оболочки полости рта // Журнал «Клиническая стоматология» -Москва, Россия. 2020 -2/94/Апрель-Июнь. -С.56-60.

13. Алимова Д.М. Бекжанова О.Е. Электрокинетическая характеристика клеток буккального эпителия у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // Журнал биомедицины и практики – Самарқанд, 2020 -№4, выпуск 5. -С.42-49.

14. Алимова Д.М. Бекжанова О.Е. Естественная колонизация буккального эпителия у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // Журнал «Медицинские новости» -Минск, Белорусия. 2020. -№7 (310) -С.82-84.

15. Alimova D.M., Bahramova F.N. Analysis of the microflora of the oral cavity in the clinical course of the chronic recurrent aphthous stomatitis // Журнал Стоматология –Тошкент, 2020 -№2, (79) -С.37-40.

16. Алимова Д.М. Изменение показателей электрокинетической активности клеток буккального эпителия у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – Тошкент. 2020 -№2, -С.98-101.

17. Бекжанова О.Е., Алимова Д.М. Сравнительный анализ цитогенетических изменений клеток буккального эпителия у пациентов с рубцующейся формой хронического рецидивирующего афтозного стоматита с различной наследственной отягощенность // Журнал Стоматология – Тошкент, 2020. №3(80) -С.16-18.

II булим (II часть; Part)

18. Алимова Д.М. Профилактика обострений афтозного стоматита слизистой оболочки полости рта на основе прогнозирования риска развития рецидива заболевания: Методическая рекомендация. –Тошкент, 2016. –С.1-32.

19. Алимова Д.М. Клиническая эффективность применения препарата Улкарил в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита: Методическая рекомендация. –Тошкент, 2020. –С.1-38.

20. Алимова Д.М. Эффективность иммуномодулятора Гронприносина в комплексной терапии пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом: Методическая рекомендация. –Тошкент, 2020. –С.1-43.

21. Алимова Д.М., Курбанова З.Ф. Оценка антибактериальной эффективности лечения рецидивирующего афтозного стоматита – Тезис: Актуальные проблемы стоматологии. Материалы научно практической конференции с международным участием. –Ташкент. 2015.-С.108-109.

22. Alimova D.M., Kamilov Kh.P. Disturbance of microcirculation in patients with reccurent aphthous stomatitis - The 8 International conference on European conference on Biology and Medicine. -Austria, Vena. -2015.-P.26-31.

23. Alimova D.M., Kamilov Kh.P. State of the microcirculatory stream in patients with recurrent aphthous stomatitis - «Geneva theoretical and practical forum of free topics» -Geneva. 2015. -P.27-32.

24. Алимова Д.М., Камиллов Х.П. Процесс липопероксидации как маркеры тяжести клинического течения и рецидивирования афтозного стоматита - Fwd: Статья на LI международную научно-практическую конференцию «Современная медицина: актуальные вопросы» -Россия, Новосибирск. 2016. - №1«45» -С.54-61.

25. Алимова Д.М., Курбанова З.Ф. Факторы неспецифической резистентности и их клиническое значения у больных с рецидивирующим афтозным стоматитом - Актуальные проблемы. Материалы международной научно-практической конференции. -Ташкент. 2016. -С.54-56.

26. Alimova D.M., Nurmuhhammadov A.A., Saakyan S.G., Karimboyev H. Interruption of microcirculation in patients with recurrent aphthous stomatitis // Topical issues of stomatology. International scientific-practical conference. - Tashkent. 2016. –P.18-19.

27. Алимова Д.М. Значения про ио противовоспалительных цитокинов в динамике лечения больных рецидивирующим афтозным стоматитом в комплексном применении озонотерапии // Сборник научных статей по итогам международной научно-практической конференции 27-28 января 2017 года. «Современные взгляды на будущее науки: Приоритетные направления и инструменты развития. -Санкт-Петербург. 2017. –С.739-742.

28. Алимова Д.М., Нурмухаммедов А.А., Каримбоев Х.А., Саакян С.Г. Значение белков острой фазы воспаления в динамике лечения рецидивирующего афтозного стоматита // 1- Международная конференция стоматологов- сборник материалов международной научно-практической конференции. – Тошкент. 2017. С.28-29.

29. Алимова Д.М. Гаппаров Б.К., Кучкаров Ш.Н. Значение микробиоценоза полости рта при рецидивирующем афтозном стоматите // Научно-практическая конференция «Дни молодых ученых». –Ташкент. 2018.- С.102-104.

30. Алимова Д.М. Азамов Ж.А., Расулова М., Ауезова Х. Процессы липопероксидации в динамике лечения рецидивирующего афтозного стоматита // Сборник учебно-практической конференции «Общение с пациентом, проблемы обучения практических навыков и их решении при подготовке квалификационных специалистов». –Тошкент. 2018. – С.271-273.

31. Алимова Д.М., Алимова С.Х., Каюмова В.Р. Значение про и противовоспалительных цитокинов в развитии рецидивирующего афтозного стоматита // Сборник научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии». –Бухара. 2019. С.271-273.

32. Alimova D. M., Alimova S.H. Properties of electrokinetic characterization of buccal epithelial cells in patients with recurrent aphthous stomatitis // International conference “Scientific research of the SCO countries: Synergy and Integration” -Пекин, Китай. 2019.-P.-85-89.

33. Алимова Д.М., Бахрамова Ф.Н., Гуломиддинов Х.Ш., Каршиев С.О. Оценка эффективности лечения при рецидивирующем афтозном стоматите // «Илм-маърифат ва рақамли иқтисодиётни ривожлантириш йили»га бағишланган «Ёш олимлар кунлари» on-line Республика миқёсидаги илмий-амалий анжумани. –Тошкент. 2020. С.47-50.

34. Алимова Д.М., Таджиева К.Р., Абдуллаева М.Р. Современные представления об этиопатогенезе хронического рецидивирующего афтозного стоматита // «Илм-маърифат ва рақамли иқтисодиётни ривожлантириш йили»га бағишланган «Ёш олимлар кунлари» on-line Республика миқёсидаги илмий-амалий Анжумани. –Тошкент. 2020. С.65-67.

35. Алимова Д.М. Состояние колонизации буккального эпителия у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом // XVIII international correspondence scientific specialized conference «international scientific review of the problems of natural sciences and medicine» -Boston. USA. -2020. P.12-16.

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёт журнали» таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 9/21.

Гувоҳнома № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.