

## **АУТОИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ СВЯЗЬ ПАРОДОНТИТА И АТЕРОСКЛЕРОЗА**

**Ризаев Э.А.<sup>1</sup>, Агабабян И.Р.<sup>2</sup>, Арзикулова М.Ш.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Ризаев Элёр Алимжанович – доктор медицинских наук, доцент, кафедра ортопедической стоматологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, г. Ташкент;*

<sup>2</sup>*Агабабян Ирина Рубеновна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой, кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики;*

<sup>3</sup>*Арзикулова Муниса Шухрат кизи – ассистент, кафедра детской стоматологии, Самаркандский государственный медицинский университет, г. Самарканд, Республика Узбекистан*

**Аннотация:** последние несколько лет достаточное количество рандомизированных клинических исследований направлено на поиски связей заболеваний пародонта, в частности, пародонтита различной степени тяжести, с хронической ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом, артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Практически все эти кардиологические заболевания развиваются на фоне атеросклероза. Общее между пародонтитом и атеросклерозом различных локализаций предстоит еще выяснить, и этот обзор посвящен обобщению исследований на данный момент и которые еще предстоят в будущем.

**Ключевые слова:** пародонтит, атеросклероз, провоспалительные цитокины.

Основной причиной практически всех сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз. Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание сосудов, которое приводит к отложению в интиме липидов образованию атеросклеротической бляшки (1,3). Увеличение и разрастание бляшек приводит к уменьшению просвета сосуда, а отсюда, кровотока, что приводит к ишемии практически всех органов и тканей. Разрывы или надрывы бляшек могут привести к тромбозу сосудов и уже необратимым процессам в организме. Основные заболевания сердца, связанные с атеросклерозом, включают инфаркт миокарда (смертельный и несмертельный), стенокардию, острый коронарный синдром, аритмии, хроническую сердечную недостаточность, заболевания сердечных клапанов и кардиомиопатию (2). Основные сосуды, поражающиеся атеросклерозом - это коронарные, сонные, периферические

артерии, аневризма брюшной аорты и инсульт, то есть сосуды головного мозга.

Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и двадцать лет назад, и в настоящее время, несмотря на высокую приверженность к лечению пациентов, большое количество различных медикаментов и различные интервенционные вмешательства – стентирование сосудов и аорто-коронарное шунтирование. Множество факторов риска, модифицируемых, которые мы можем изменить и не модифицируемых, связанных с атеросклерозом, в частности, высокий индекс массы тела, ожирение, уровень сахара в крови, инсулина, артериальное давление, малоподвижный образ жизни, высокий уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Сам атеросклероз сопровождается постоянным воспалением и необходимо выяснить, каким образом заболевания пародонта, не связанные напрямую с сосудами постоянно поддерживают аутоиммунное воспаление в организме. Атеросклеротическое заболевание представляет собой очаговое утолщение интимы сосудов, расположенное между эндотелиальной выстилкой и слоями гладкомышечных клеток (ГМК) кровеносных сосудов в ответ на иммунный ответ (14). Эндотелиальная дисфункция является наиболее ранним изменением атеросклеротического образования. Первичный этиологический фактор атеросклероза неизвестен (15). Однако другие факторы риска в значительной степени способствуют развитию и прогрессированию этой патологии, такие как аномальный профиль холестерина плазмы, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и повышенный уровень медиаторов воспаления, включая СРБ и цитокины (15). В последние годы все больший интерес исследователей привлекает роль иммунных факторов, в частности цитокинового каскада, в развитии наиболее грозного осложнения атеросклероза – ИМ (4,13). Общность воспаления и атеросклероза вполне естественна, поскольку оба синдрома формируют одни и те же клетки рыхлой соединительной ткани: эндотелиальные и гладко-мышечные клетки (ГМК), фибробласты, моноциты и макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты и в меньшей степени Т- и В-лимфоциты (3). В последние годы все больший интерес исследователей привлекает роль иммунных факторов, в частности провоспалительных цитокинов в развитии наиболее грозного осложнения атеросклероза – ИМ (8).

Атеросклероз начинается с накопления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в слое интимы, где они окисляются. Это, в свою очередь, активирует повышенную экспрессию в близлежащих эндотелиальных клетках белков клеточной поверхности, таких как ICAM-1, молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и селектины (15). Адгезия циркулирующих воспалительных клеток (моноцитов, лимфоцитов) к этим молекулам адгезии увеличивается за счет их

диапедеза в воспаленный участок интимы (15). Первоначальное развитие атеросклеротического поражения происходит путем дифференцировки моноцитов в макрофаги, которые поглощают ЛПНП, образуя пенистые клетки, а затем жировые полоски (15, 16). Позже Т-лейкоциты индуцируют клеточно-опосредованный иммунный ответ с повышенным уровнем воспалительных цитокинов, таких как INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-1 $\epsilon$ , что еще больше ускоряет атерогенез (17). Медиаторы, ассоциированные с Т-клетками, стимулируют миграцию и митоз ГМК с образованием фиброзной псевдокапсулы вокруг очага поражения (17). Макрофаги, нагруженные липидами, подвергаются апоптозу, что приводит к образованию некротического ядра под фиброзной капсулой, что делает ее восприимчивой к разрыву, что приводит к формированию фатального тромбоза (14).

Заболевания пародонта (включая гингивит), возникающие в результате различных видов зубного налета, по оценкам, затрагивают 47,2% взрослых в Соединенных Штатах в возрасте 30 лет и старше (1). Этот показатель увеличивается до 70% после 65 лет (4). В дополнение к привычкам ухода за полостью рта, факторы, способствующие заболеванию пародонта, включают социально-экономический статус, пол (мужчины > женщины), образование, диету и курение (4,5). На основании данных за 2009 и 2010 годы, по оценкам, тяжелые заболевания пародонта поражают 11% взрослых во всем мире и занимают шестое место среди наиболее распространенных заболеваний (количество случаев в конкретный момент времени) (5). Заболевания пародонта и ССЗ (вероятность новых случаев заболевания) увеличивается с возрастом (3,5).

Многочисленные эпидемиологические исследования показали связь между пародонтитом (за исключением гингивита) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (8-14). В 2012 г. после более чем 10-летнего наблюдения эпидемиологических данных, подтверждающих связь между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, Американская кардиологическая ассоциация опубликовала научное заявление, подтверждающее наличие связи между этими двумя заболеваниями, но подчеркивающее отсутствие причинно-следственных связей (15).

Совокупные данные из литературы за последние десятилетия подтверждают роль пародонтита, как независимого фактора риска атеросклероза (18). Присутствие некоторых пародонтальных патогенов, в частности грамотрицательных анаэробов, в поддесневой биопленке было связано с повышенным риском инфаркта миокарда; шансы варьировались от 2,52 до 2,99 при наличии *T. forsythia* и *P. gingivalis* соответственно по сравнению с контрольной группой (19). Отличительной чертой пародонтита является повышение уровня грамотрицательных бактерий, которые характеризуются своей способностью вызывать интенсивный иммунный ответ посредством механизма патогенности, такого как

липополисахарид (ЛПС) (20). Более того, некоторые из этих видов бактерий обладают способностью проникать в более глубокие ткани, достигая кровообращения и вызывая системный иммунный ответ вдали от их первоначальной среды обитания (21). Результаты нескольких исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что пародонтальные бактерии, связанные с хроническим воспалением, могут нарушать функцию эпителиального барьера путем эпителиально-мезенхимального перехода (22-24).

Эпителиально-мезенхимальный переход включает клеточные события, начинающиеся с потери полярности, белков цитоскелета и адгезии, заканчивающиеся потерей эпителиального фенотипа и приобретением мезенхимоподобных характеристик (25). Это приводит к потере синхронизации эпителиального слоя и образованию микроязв; таким образом, облегчая проникновение подвижных пародонтальных патогенов или факторов вирулентности в подлежащую соединительную ткань и открытые кровеносные сосуды. С другой стороны, пародонтальные бактерии могут проникать в клетки-хозяева в рамках своей защитной стратегии уклонения от иммунного ответа хозяина (26). Эта внутриклеточная локализация обеспечивает не только защиту от защитных механизмов организма, но и укрытие от действия противомикробных препаратов (26). Пародонтопатогены, такие как *P. gingivalis*, находящиеся внутри клеток, либо остаются бездействующими, либо размножаются, модулируя клеточный механизм (27). После размножения *P. gingivalis* покидает эпителиальные клетки по пути эндоцитарной рециркуляции, чтобы заразить другие клетки или получить доступ к системе кровообращения (28). На проникновение *P. gingivalis* в эндотелиальные клетки бактериальная нагрузка увеличивается. Кроме того, инвазия *P. gingivalis* в эпителиальные и эндотелиальные клетки десны может усиливаться *Fusobacterium nucleatum* (30) и *T. forsythia* (31). Доказано, что *P. gingivalis*, могут вызывать образование пенистых клеток или их сохранение внутри клеток и тем самым вызывать состояние вторичного воспаления, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Также болезни пародонта, в частности пародонтит стимулирует системный воспалительный ответ, который приводит к хронически повышенным уровням различных цитокинов, также связанных с атеросклеротическим заболеванием сосудов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-а. Некоторые из них могут усиливать быстрый печеночный синтез и секрецию внутрисосудистых белков плазмы, таких как белок С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген (36,37). Кроме того, бактериальные продукты, такие как липополисахариды, могут попасть в кровоток и вызвать сильный иммунный ответ. Эти вышеупомянутые факторы могут инициировать атеросклероз, воздействуя на эндотелиальные клетки, модулируя метаболизм липидов и усиливая окислительный стресс (38).

Несколько исследований связывают периодонтит с эндотелиальной дисфункцией, и эта связь поддерживается несколькими общими биомаркерами пародонтита, атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и эндотелиальной дисфункцией (47). Несмотря на потенциал этих биомаркеров для определения силы этой корреляции, они все еще не считаются диагностическими маркерами «золотого стандарта» (47). При инициации периодонтита экспрессия воспалительных цитокинов заметно увеличивается вместе с изменением липидного профиля, что может способствовать развитию и усугублению тромбообразования и тромбоэмболических осложнений (57). Сообщалось, что БП в значительной степени связана с активацией биомаркеров, ответственных за эндотелиальную дисфункцию и дислипидемию, таких как СРБ, тканевый активатор плазминогена (t-РА) и холестерин ЛПНП (С), TNF- $\alpha$  (58). Кроме того, пародонтит связан с более высокими уровнями других биомаркеров воспаления в сыворотке, включая фактор фон Виллебранда (vWF), фибриноген и эндотелиальные клетки-предшественники (58). Интересно, что уровни этих биомаркеров в сыворотке снижаются после периодонтальной терапии (59, 60).

В систематическом обзоре исследовали сывороточный уровень группы общих биомаркеров, чтобы определить силу доказательств, касающихся БП, ССЗ и эндотелиальной дисфункции. Анализ результатов показал, что уровни различных маркеров воспаления, в частности ИЛ-6 и СРБ, были повышены. Эти результаты этого систематического обзора позволяют предположить, что эндотелиальная дисфункция может быть связующим звеном между болезнью пародонта и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (61). Кроме того, было обнаружено, что атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания связаны с более тяжелым периодонтитом, и это было отмечено более высоким уровнем высокочувствительного (hs)-CRP в сыворотке крови (62). Повышенный уровень и высокочувствительного (вч) вч-СРБ, обусловленный пародонтитом, оказывает дополнительную нагрузку на ранее существовавшую воспалительную активность атеросклеротического поражения; следовательно, увеличивая риск еще больший риск АССЗ (63). Недавно было обнаружено, что пародонтит связан с высокими уровнями ИЛ-6, РТХ3 и sTWEAK у пациентов с церебральной болезнью мелких сосудов, что почти в 3 раза увеличивает вероятность наличия этого типа АССЗ (64). Это было подтверждено результатами исследования *in vivo*, которое показало изменения биомаркеров сосудистого воспаления, ИЛ-6, РТХ3 и sTWEAK, в системном кровотоке после инъекции LPS из *P. gingivalis* крысам (65).

Действительно, современная литература предоставила ценную информацию об общих биомаркерах для БП и АССЗ, которые могут предложить прогностический и диагностический потенциал для

значительного снижения риска развития нежелательных сердечных и сосудистых событий на более ранних стадиях. Однако в этом отношении необходимы дальнейшие исследования, поскольку точная передача сигналов кроме биомаркеров АССЗ и ПД еще полностью не выяснена (66,67).

На совместном семинаре Европейской федерации пародонтологии (EFP) и Американской академии пародонтологии (AAP) в 2012 году были представлены доказательства связи БП и АССЗ (45). Доказательства включали роль пародонтопатогенных бактерий в АССЗ и клинические (эпидемиологические и интервенционные) исследования, подтверждающие связь между этими двумя заболеваниями (46). Клинически очень трудно найти возбудителей атеросклероза. Во-первых, повреждение эндотелия обычно развивается и прогрессирует бессимптомно, потенциально маскируя иницирующий агент. Во-вторых, несколько факторов могут привести к общему воспалительному ответу, такому как атеросклеротическое поражение, и эти факторы могут сосуществовать, что еще больше усложняет идентификацию причинного фактора. Кроме того, исследования, касающиеся вмешательств, выполненных в этом отношении, сообщили о смешанных результатах, таких как отсутствие изменений, временное ухудшение симптомов после пародонтологического лечения или улучшение симптомов (65,67). Основная цель пародонтологической терапии (ПТ) состоит в том, чтобы уменьшить количество патогенных бактерий и, таким образом, снизить вероятность прогрессирующего воспаления и рецидива пародонтита(16). Систематический обзор и метаанализ 10 клинических исследований Rosa-Millan et al. обобщили влияние терапии пародонтита на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что терапия приводит к: снижению уровня СРБ, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина-6 и лейкоцитов. Уровни фибриногена после терапии также значительно улучшились. Более того, после терапии пародонтита наблюдалось значительное снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и увеличение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Мета-анализ показал, что нехирургическая терапия пародонтита в отличие от полного отсутствия лечения приводит к значительному снижению СРБ.

Среди различных препаратов, используемых для лечения и профилактики АССЗ, статины продемонстрировали терапевтический потенциал в лечении болезни пародонта (47,48). Статины являются ингибиторами 3 гидроксиметил глутарилкофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Эти препараты имеют разную кольцевую структуру, и известно, что они снижают уровень ЛПНП и холестерина в крови для профилактики АСЗ (49,50). Помимо основного действия по снижению уровня липидов, статины обладают несколькими плеiotропными эффектами, включая противовоспалительные, антиоксидантные,

антибактериальные и иммунорегуляторные функции (51, 52).

Противовоспалительный эффект статинов обусловлен их способностью ингибировать провоспалительные цитокины и повышать активность противовоспалительных. Этот эффект в первую очередь связан с активацией внеклеточных сигнально-регулируемых протеинкиназ (ERK), митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), сигнального пути протеинкиназы (PI3-Akt). Кроме того, статины способны модулировать реакцию хозяина на бактериальное воздействие; тем самым предотвращая опосредованную воспалением резорбцию кости и стимулируя образование новой кости (53). Местное введение статинов с использованием экспериментальных моделей животных способствовало предотвращению резорбции альвеолярной кости в результате их противовоспалительных, антимикробных и ремоделирующих свойств кости, помимо их ингибирующего действия на металлопротеиназы (54).

В 5-летнем популяционном конкурентном последующем исследовании изучалось влияние системно принимаемых статинов на скорость потери зубов по сравнению с участниками, не принимавшими статины. В исследовании сообщалось о снижении частоты потери зубов у пациентов, получающих статины, по сравнению с контрольной группой (55). Кроме того, значительное улучшение клинических признаков пародонтита ведет к пролонгации доклинического течения АССЗ и предотвращению фатальных исходов инфаркта, инсульта, тромбозов. Необходимы дальнейшие интервенционные исследования для дальнейшего выяснения взаимосвязи между БП и АСVD, особенно с точки зрения биологического воздействия БП на атерогенный каскад за счет влияния на сосудистый эндотелий. В целом нужны будут несомненно дальнейшие исследования по влиянию статинов на течение пародонтита в комплексном стандартном лечении, особенно его местное применение. Несмотря на многообещающие результаты статинов, их влияние на различные аспекты заживления мягких и твердых тканей нуждается в дальнейшем изучении, особенно в отношении заживления ран и регенерации.

### ***Список литературы***

1. *Абдувакилов Ж.У., Ризаев Ж.А.* Биохимические маркеры соединительной ткани у больных хроническим воспалительным пародонтитом на фоне метаболического синдрома // *Стоматология научно-практический журнал.* Ташкент, 2018. № 1. С. 15-18.
2. *Абсаламова Н.Ф., Таиров Э.С., Зоиров Т.Э.* Причины нарушений микроциркуляции у больных пародонтитом при системной красной волчанке // *Вопросы науки и образования,* 2020. № 12 (96). С. 25-42.

3. *Агабабян И.Р., Солеева С.Ш.* Место статинов в комплексном лечении SARS-COV-2 // Вопросы науки и образования, 2021. № 14 (139). С. 70-81.
4. *Агабабян И., Солиева С., Исмоилова Ю.* Состояние коронарных артерий и изменение липидного профиля при ишемической болезни сердца // Анналы Румынского общества клеточной биологии, 2021. С. 207-213.
5. *Бажанова О.Е., Камилов Х.П., Зойиров Т.Э.* Оптимизация комплексного лечения генерализованного пародонтита // Материалы к IV Международной конференции по клинической фармакологии и фармакотерапии: актуальные вопросы., 2014. С. 29-30.
6. *Беденюк О.С., Корда М.М.* Пародонтитом на фоне атрофического гастрита // Проблемы биологии и медицины, 2013. Т. 8. № 4. С. 155.
7. *Гайбиева Ш.А.* Современные представления о метаболическом синдроме (обзор литературы) // Достижения науки и образования, 2021. № 8. С. 89-101.
8. *Гаффаров С.А., Ризаев Ж.А., Гайбуллаева Ю.Х.* Гигиена полости рта при заболеваниях пародонта// Методические рекомендации. Ташкент, 2010. 24 стр.
9. *Зоиров Т.Э., Элназаров А.Т.* Совершенствование эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита методом отсроченного пломбирования // Достижения науки и образования, 2019. № 9-2 (50). С. 16-19.
10. *Зойиров Т.Э., Салиева Х.М., Абсаламова Н.Ф.* Новый подход к лечению генерализованного пародонтита // Наука и современное общество: взаимодействие и развитие, 2016. № 1. С. 17-21.
11. *Идиев О.Э.* Морфофункциональное состояние челюстно-лицевой области и жевательных мышц у детей с детским церебральным параличом. Сборник материалов конференции молодых ученых, 2017. С. 78-79.
12. *Камилов Х.П., Зойиров Т.Э.* Состояние системы гемостаза при пародонтите у больных ревматоидным артритом // Врач-аспирант, 2010. Т. 41. № 4. С. 79-83.
13. *Камилов Х.П., Зойиров Т.Э., Камилов Э.Х.* Эффективность аппарата Vektor в комплексной терапии эндодонто-пародонтальных поражений // Достижения науки и образования, 2018. № 5 (27). С. 97-98.
14. *Ризаев Д.А., Ризаев Э.А., Олимжанов К.Ж.* Интегральная оценка популяционного риска генерализованного поражения пародонта Российский стоматологический журнал. Том 24. № 5, 2020. С. 312-317.
15. *Ризаев Ж.А. и др.* Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Достижения науки и образования, 2022. С. 75.

16. *Ризаев Ж.А., Шамсиев Р.А.* Причины развития кариеса у детей с врожденными расщелинами губы и нёба (обзор литературы) // Вісник проблем біології і медицини, 2018. Т. 1. № 2 (144). С. 55-58.
17. *Ризаев Ж.А., Хазратов А.И.* Морфологические изменения слизистой полости рта при онкологических патологиях // Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения, 2020. Т. 115.
18. *Ризаев Ж.А., Камиров Х.П.* К вопросу о классификации пародонта // Сборник научных трудов. Алма-Ата, 2004. С. 163-167.
19. *Ризаев Ж.А., Камиров Х.П., Муслимова М.И.* Выносливость пародонта к нагрузке при начальной медленно прогрессирующей форме пародонтита // Журнал Стоматология, 2004. № 1-2. С. 24-28.
20. *Саидова Н.А., Зойиров Т.Э.* Особенности гипертрофического гингивита у подростков // Медицинский журнал Узбекистана, 2019. № 3. С. 83-85.
21. *Тураев А.Б., Муратова С.К., Джавадова Л.М.* Повышение эффективности лечения заболеваний пародонта с применением местно действующего препарата " пародиум" // Современные достижения стоматологии, 2018. С. 116-116.
22. Ургентные заболевания органов брюшной полости [Текст]: учебное пособие / З.Б. Курбаниязов, С.С. Давлатов, К.Э. Рахманов, А.Ф. Зайниев. Бухара: "Sadridin Salim Vuxoriy" Durdon, 2022. 416 с.
23. *Хайдаров А.М., Ризаев Ж.А.* Оценка результатов анкетного обследования полости рта детей, проживающих на территориях размещения промышленных предприятий // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. № 3, 2014. С. 89-91.
24. *Abdovakilov J. & Rizaev J.* (2019). Characteristic Features of Hemostasis System Indicators in Patients with Inflammatory Periodontal Diseases Associated with Metabolic Syndrome. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 7(4), 13–15. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.21276/jamdsr/> (дата обращения: 19.08.2022).
25. *Agababyan I., Soliyeva S., Ismoilova Y.* Condition of Coronary Arteries and Change of Lipid Profile in Coronary Heart Disease”, *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 2021. Pp. 207–213. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/99/> (дата обращения: 19.08.2022).
26. *Djurabekova A., Abdullayeva N., Samatov F.* Structural causes and prevalence of neurosensorial hearing loss in children in Samarkand region // *International Journal of Human Computing Studies*, 2020. Т. 2. № 5. С. 5-7.

27. *Djalilova Z.O., Davlatov S.S.* Physical activity and its impact on human health and longevity // *Achievements of science and education*, 2022. P. 120-126.
28. *Idiev O.E.* Cerebral Palsy and Dental Anomalies // *Central Asian journal of medical and natural sciences*, 2021. Т. 2. № 3. P. 350-355.
29. *Idiev O.E.* Evaluation of Electromyographic studies of masticatory muscles in Children with Cerebral Palsy, 2021. P. 46-48.
30. *Idiev O.E.* Morpho-functional state of the maxillofacial region in children with cerebral palsy // *Middle European Scientific Bulletin*, 2020. Т. 7. P. 47-50.
31. *Jasur R. & Nodir K.* (2020). New technologies in treatment of patients in the acute period of stroke. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(2), 166–169. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.02.0025/>
32. *Kasimov A. et al.* Features of diagnosis and clinic of post-traumatic epilepsy against the background of concomitant somatic diseases // *International Journal of Pharmaceutical Research*, 2020. Т. 12. № 3. С. 1788-1792.
33. *Obidovna D.Z.* Gender differentiation of masculine and feminine verbalization // *European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies*, 2022. Т. 2. № 05. С. 59-65.
34. *Rizaev J.A.* Acupuncture in Uzbekistan // 16-international congress of oriental medicine. Korea, 2012. P. 83-84.
35. *Rizaev J.A., Rizaev E.A. and Akhmadaliev N.N.* "Current view of the problem: A new approach to COVID-19 treatment." *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology* 14.4 (2020): 7341-7347.
36. *Rizayev J.A., Bekjanova O., Rizaev E., Bottenberg P.* Incidence of Dental caries in children with Herpetic Stomatitis // 64th ORCA Congress, July 5-8, 2017. Oslo. Norway. P. 198-199.
37. *Ross R.* Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.* (1999) 138: P. 419–20. doi: 10.1016/S0002-8703(99)70266-8.
38. *Shoira I. et al.* Clinical-neurological and vegetative dysfunctions in adolescents with metabolic syndrome // *International Journal of Pharmaceutical Research*, 2020. Т. 12. № 3. С. 1782-1787.
39. *Sivkov I.I., Agababyan I.R., Abdullaev N.A.* Acute test with naphedipine in congested insufficiency // *Sovetskaya meditsina*, 1989. № 8. С. 56-58.
40. *Sivkov I.I., Mukharlyamov N.M., Agababyan I.R.* The effect of peripheral vasodilating agents on the microcirculatory channel in congestive circulatory insufficiency // *Sovetskaya meditsina*, 1987. № 1. С. 3-9.
41. *Zoyirov T., Absalamova N., Elnazarov A.* Improving the endodontic treatment of chronic apical periodontitis by delayed filling // *European science*, 2019. № 5 (47). С. 62-65.

42. *Ubaydullaev K.A., Hiromichi M., Gafforov S.A., Rizayev J.A. Akhunov G.A.* Benefit of rehabilitation for patients with postoperative defects due to maxillofacial tumors // American Journal of Research | march – April, 2019. Vol. 29. Issue 2. P. 19-21.
43. *Yusupova N., Firdavs O.* Energy drinks. The composition of energy drinks and the effect on the body of their individual components // Thematics Journal of Microbiology, 2022. T. 6. № 1.
44. *Zoirov T.E., Ruzieva K.A.* A Modern method for selecting materials in the treatment of chronic inflammatory-destructive periodontitis // Web of Scientist: International Scientific Research Journal, 2022. T. 3. № 02. P. 196-198.