

РОЛЬ ГИДРОКСИАПАТИТА И ЭЛЛАГОВОЙ КИСЛОТЫ В ОСТЕОГЕНЕЗЕ

Бузрукзода Ж.Д

Исхакова З.Ш

Нарзиева Д.Б

Исхакова Ф.Ш

Самаркандский государственный медицинский университет

Цель. Эллаговая кислота (ЭА), фенольный антиоксидант, полезна для здоровья костей и заживления ран. Ожидается, что комбинация ЭА и гидроксиапатита (НА) (ЭА-НА) усилит остеогенез. Целью данного исследования был анализ остеогенеза после применения ЭА-НА по количеству остеобластов и остеокластов в кости и экспрессии рецепторного активатора лиганда ядерного фактора каппа- β (RANKL), остеопротегерина (OPG) и белок остеокальцин (OCN).

Ключевые слова: остеогенез, гидроксиапатит, эллаговая кислота, остеокальцин, RANKL, ОПГ.

Введение

По мере прогрессирования заболеваний пародонта избыточная резорбция кости может привести к дефектам кости. Дефекты периодонтальной кости широко распространены в Индонезии, где заболеваемость увеличилась за последнее десятилетие [1,2]. По данным Riset Kesehatan Dasar, распространенность этого заболевания в 2007 г. составила 23,4%. В 2013 году этот показатель увеличился до 25,9%, а самые последние данные за 2018 год свидетельствуют о распространенности 57,6%. Это похоже на США, где 50% взрослого населения страдают от резорбции костей по мере прогрессирования заболеваний пародонта. Исследование Министерства здравоохранения Индонезии в 2011 году показало, что на дефекты костей и заболевания пародонта приходится 60% проблем со здоровьем полости рта в Индонезии.

Прогрессирование костных дефектов в альвеолярный отросток может вызвать необходимость ношения полных съемных протезов, особенно если дефект находится в нижнечелюстной области переднего отдела, что встречается в четыре раза чаще, чем в альвеолярном отростке верхней челюсти [3]. Наиболее часто используемая терапия, особенно в случаях большого костного дефекта, заключается в использовании костного трансплантата. Этот трансплантат может быть ауто трансплантатом, аллотрансплантатом или ксенотрансплантатом [4]. Наиболее распространенным источником ксенотрансплантата, который представляет собой трансплантат, взятый от другого вида, является бычья кость, которая затем обрабатывается до получения чистого минерала гидроксиапатита (ГА). Этот материал является хорошим остеокондуктором с соотношением кальция и фосфата,

подходящим для использования человеком [5,6,7,]. ГК является одним из материалов, обычно используемых для костных трансплантатов, и его легко получить из костей, зубов или природных минералов. ГК представляет собой неорганическое соединение, содержащееся в костях и зубах человека. Фактически почти 95% зубной эмали представляет собой ГК в форме кристаллов ГК кальция. ⁸ Следовательно, ГК можно использовать в виде трансплантата или инертного каркаса для заживления костей, поскольку его химическая структура напоминает естественную кость. Кроме того, ГК обладает хорошей биосовместимостью, биоаффинностью, биоактивностью, свойствами остеоиндукции, остеокондукции и остеоинтеграции [5,9].

Повреждение костей запускает процесс заживления костей, который начинается с воспаления. Это воспаление увеличивает активность остеокластов, которые играют роль в резорбции кости. Ожидается, что подавление воспаления снизит активность остеокластов и, таким образом, увеличит скорость образования новой кости [5,9]. Можно считать, что включение таких факторов, как эллаговая кислота (ЭА), придает материалу костного трансплантата противовоспалительные свойства. ЭА — это соединение, которое обычно содержится в гранатах наряду с другими полифенольными соединениями, такими как галлотанин и антоцианин [11]. Соединения полифенолов являются наиболее важными биологически активными веществами для поддержания здоровья костей [12]. ЭА предотвращает образование свободных радикалов и обладает противовоспалительными, антиоксидантными, антиапоптотическими, антимуtagenными и противовирусными свойствами [10]. Нет сообщений о влиянии комбинации ЕА и НА на процесс заживления костей. Поэтому необходимо изучить, влияет ли сочетание ЭА и ГК на процесс остеогенеза, связанный с костными дефектами. Влияние на остеогенез можно наблюдать через экспрессию биомаркеров роста костей, таких как активатор рецептора лиганда ядерного фактора каппа-β (RANKL), который связывается с цитокином остеопротегерином (OPG), продуцируемым остеобластами, и действует как рецептор-приманка для RANKL. Остеокальцин (OCN) является еще одним важным компонентом формирования костей. Это исследование позволит получить данные, которые будут полезны для развития будущих исследований в области биоматериалов и регенерации тканей.

Материалы и методы

Этический допуск. Этот протокол исследования был одобрен Комитетом по этике стоматологического факультета Университета Аирланга (431/HRECC.FODM/VII/2019).

Материалы и антитела. Порошок ГК (BATAN, Джакарта, Индонезия); ЕА (90%, Xi'an Biof Bio-Technology, Шэньси, Китай); полиэтиленгликоль (PEG, 202398, Sigma-Aldrich); поликлональное антитело против RANKL (ab216484, Abcam); поликлональное антитело против OPG (ab73400, Abcam); моноклональное антитело против OCN (ab13418, Abcam).

Приготовление ГК и ЕА-НА. НА и ЕА-НА были преобразованы в форму геля для облегчения нанесения на костные дефекты. Гель ГК готовили путем смешивания ГК с ПЭГ в соотношении 1:0,25. ЕА-НА готовили путем смешивания порошка НА и порошка ЕА в соотношении 97:3.

Животные. Тридцать здоровых самцов крыс Wistar (*Rattus norvegicus*) весом от 200 до 250 г каждый были получены из биомедицинской лаборатории медицинского факультета Университета Айрлангга. Крыс разделили на шесть групп по пять животных и адаптировали, кормили и снабжали водой в соответствии со стандартными протоколами диеты и ухода за животными.

Модель костного дефекта. Перед созданием костного дефекта все животные находились на голодании в течение 12 часов при сохранении свободного доступа к воде. Анестезию проводили с использованием 100 мг/кг гидрохлорида кетамина (Ketalar, Warner Lambert, Ирландия) и 4 мг/кг ксилазина (X1126, Sigma-Aldrich). Дефект кости был создан в латеральной части бедренной кости, в 50 мм от сустава между большеберцовой и бедренной костями, в виде 1-сантиметрового разреза алмазным круглым бором 0,84 мм (801G; 018, Mesinger, Германия). При этом образовался дефект размером 2 мм в диаметре и 2 мм в глубину. При создании костного дефекта кость орошалась физиологическим раствором. После сверления группы костных дефектов лечили, как описано в [Таблица 1](#). После обработки дефекты ушивали нейлоном (Nylus nylon, нерассасывающийся шовный материал, Lotus хирургический, Индия) и местно на рану наносили сульфат гентамицина в дозе 2–4 мг/кг каждые 24 часа. Животных умерщвляли через 7 или 14 дней лечения и иссекали бедренную кость для дальнейшего анализа.

Анализ остеобластов и остеокластов. Гистологическую оценку проводили путем окрашивания гематоксилин-эозином и подсчета количества остеобластов и остеокластов под микроскопом при 100-кратном увеличении. Подсчеты проводились одним оператором в пяти полях зрения.

Экспрессия RANKL, OPG и OCN. Гистологическую оценку проводили после иммуногистохимического окрашивания путем подсчета количества макрофагов, экспрессирующих RANKL, OPG или OCN, под микроскопом при 400-кратном увеличении. Подсчеты проводились одним оператором в пяти полях зрения.

Статистический анализ. Данные были проанализированы с использованием одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова для распределения данных и критерия Левена для однородности данных. Для оценки экспрессии RANKL, OPG и OCN между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ с наименьшей значимой разницей в качестве апостериорного теста. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Количество остеобластов и остеокластов. Гистологическая визуализация остеобластов и остеокластов показана на [рисунок 1](#). Количество остеобластов в

группе ЕА-НА было выше, чем в группе НА на 7-й день ($p = 0,028$), и выше, чем в группе ПЭГ, на 14-й день ($p = 0,017$; 0. Количество остеокластов в группе ЕА-НА было ниже, чем в группе НА ($p = 0,001$) или группе ПЭГ ($p = 0,000$) как на 7, так и на 14 день.

Экспрессия белка RANKL. Экспрессия RANKL в группе ЕА-НА была ниже, чем в группе НА ($p = 0,001$) или РЕГ ($p = 0,000$) как на 7-й, так и на 14-й день (по сравнению с группой НА, $p = 0,000$; по сравнению с группой РЕГ).

Экспрессия белка OPG. Экспрессия OPG в группе ЕА-НА была выше по сравнению с группой НА ($p = 0,042$; $p = 0,018$) или группой РЕГ ($p = 0,001$; $p = 0,000$) на 7-й и 14-й день соответственно.

Экспрессия белка OCN. Экспрессия OCN в группе ЕА-НА была выше, чем в группе НА ($p = 0,000$; $p = 0,004$) или группе ПЭГ ($p = 0,016$; $p = 0,000$) на 7-й и 14-й день соответственно.

Обсуждение. Регенерация костного дефекта путем остеогенеза начинается с воспаления, которое характеризуется образованием тромбов и фиброзной ткани.¹⁴ Макрофаги, нейтрофилы и полиморфноядерные клетки продуцируют цитокины и факторы роста, такие как фактор некроза опухоли- α , трансформирующий фактор роста- β , фактор роста фибробластов, фактор роста тромбоцитов и инсулиноподобный фактор роста, которые наряду с коллагеном стимулируют миграцию мезенхимальных клеток. После того, как воспаление прекратилось, следующая стадия регенерации включает в себя формирование внеклеточного матрикса и кости. Белковые медиаторы, экспрессируемые во время этой фазы, включают костный морфогенетический белок, OCN и коллаген. Коллаген образует матрицу, вокруг которой происходит отложение и рост кристаллов ГК. В последней фазе ремоделирования преобладают OCN, различные цитокины и коллаген I типа. Во время воспалительной фазы свободные радикалы на основе кислорода образуются фагоцитирующими клетками, такими как моноциты, макрофаги и нейтрофилы, расположенными на поверхности кости.¹⁸ Эти свободные радикалы усиливают образование остеокластов и резорбцию кости, что препятствует реминерализации костного дефекта или места удаления зуба.¹⁹ В нашем исследовании лечение костного дефекта ГА-ЭА влияло на воспалительную фазу регенерации. Это наблюдалось как торможение процесса резорбции кости; количество остеокластов в группе лечения ЕА-НА было ниже, чем в контрольных группах. Возможно, ЭА ингибирует резорбцию кости за счет уменьшения продукции провоспалительных цитокинов, запускающих дифференцировку остеокластов. ЭА ингибирует выработку цитокинов за счет снижения транскрипции NF- κ B, что приводит к усилению апоптоза остеокластов. Процесс остеогенеза неотделим от молекулярной триады рецепторного активатора ядерного фактора каппа (RANK), RANKL и OPG. RANKL имеет два рецептора, RANK и OPG, которые имеют решающее значение для ремоделирования кости. RANKL является регулятором образования и активации остеокластов. В кости

RANKL экспрессируется остеобластами и связывается с RANK на остеокластах. Связь RANK-RANKL ускоряет дифференцировку предшественников гемопоэтических остеокластов в зрелые остеокласты. OPG, продуцируемый остеобластами, действует как рецептор-приманка, который конкурирует с RANK за связывание RANKL и, таким образом, ингибирует дифференцировку остеокластов, подавляет активацию матрикса остеокластов и индуцирует апоптоз остеокластов. Чем больше OPG связывается с RANKL, тем сильнее подавляется процесс резорбции и тем быстрее может протекать остеогенез. Наши результаты показывают, что экспрессия RANKL и количество остеокластов снижались под действием EA-NA, в то время как экспрессия OPG и OCN и количество остеобластов увеличивались. ЭА оказывает стимулирующее действие на пролиферацию остеобластов и фибробластов и не токсичен для костеобразующих клеток. Он также увеличивает пролиферацию стромальных клеток костного мозга человека (клеток-предшественников остеобластов) и ингибирует остеокластогенез за счет снижения экспрессии устойчивой к тартрату кислой фосфатазы, уменьшения количества RANKL, который связывается с остеокластами, и ингибирования резорбции путем предотвращения высвобождения спиральные пептидные цепи. Снижение экспрессии RANKL с помощью EA-NA эффективно увеличивает экспрессию OPG. Остеобласты, которые являются клетками, секретирующими OPG, всегда прямо пропорциональны экспрессии OPG, и это условие также подтверждается в этом исследовании количеством остеобластов.

ГК является потенциальным материалом для костных трансплантатов с составом, аналогичным составу человеческой кости, с хорошей биосовместимостью и остеокондуктивными свойствами. При нанесении на костный дефект или лунку после экстракции ГК образует биологический апатитовый слой. Этот слой создает среду, способствующую рекрутированию и индуцированию пролиферации клеток-предшественников остеогенеза и их дифференцировки в зрелые остеобласты. ЭА обладает противовоспалительной, антибактериальной и антиоксидантной активностью и ускоряет заживление костей за счет увеличения количества остеобластов. Комбинация EA-NA продуцировала наибольшее количество остеобластов в группах с костными дефектами.

ЭА имеет полифенольные компоненты, которые в основном состоят из пуникалагина и проявляют противоопухолевую активность. Концентрации EA от 1 до 3% проявляют противовоспалительную и противораковую активность в клетках рака легких, предстательной железы и головного мозга. Эллагитанниновый компонент ЭА обладает антиоксидантным, антибактериальным и противовоспалительным действием, нетоксичен для нормальных клеток и ускоряет заживление ран. OCN продуцируется остеобластами и связывает ГК в костном матриксе. Это основной молекулярный маркер формирования и регенерации кости. Антиоксидантные эффекты EA уменьшают окислительный стресс в остеобластах и стимулируют их

активность, тем самым увеличивая продукцию OCN. Группа, получавшая EA-NA, демонстрировала самую высокую экспрессию OCN и наибольшее количество остеобластов. Это согласуется с предыдущими сообщениями о том, что EA увеличивает экспрессию OCN и остеопонтина. ЭА также способен ингибировать резорбцию кости путем ингибирования продукции цитокинов и белков, запускающих дифференцировку остеокластов. EA ингибирует продукцию цитокинов путем ингибирования транскрипции NF-κB. Этот процесс увеличивает дифференцировку остеобластов и остеоцитов, увеличивает апоптоз остеокластов и подавляет образование остеокластов, тем самым подавляя резорбцию кости.

Выводы. Терапевтическое применение ГК и ЭА для лечения костных дефектов увеличивает количество остеобластов и экспрессию OCN и OPG в кости, при этом уменьшая количество остеокластов и экспрессию RANKL.

РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Наинголан Л.И., Гунасагаран Л. Распространенность картины дефекта альвеолярной кости у больных пародонтитом с сахарным диабетом по данным прикусной рентгенографии. *J Dentomaxillofacial Sci.* 2018; 3 (02):88.
2. Susanto H, Nesse W, Kertia N et al. Распространенность и тяжесть пародонтита у индонезийских пациентов с ревматоидным артритом. *J Пародонтол.* 2013; 84 (08): 1067–1074.
3. Kuć J, Sierpińska T, Gołębiewska M. Атрофия альвеолярного гребня, связанная с морфологией лица у пациентов с полной адентией. *Clin Interv Старение.* 2017; 12 :1481–1494.
4. Левенгуд С.Л., Чжан М. Каркасы на основе хитозана для инженерии костной ткани. *J Mater Chem B Mater Biol Med.* 2014; 2 (21): 3161–3184.
5. Каттимани В.С., Кондака С., Лингаманени К.П. Гидроксиапатит — прошлое, настоящее и будущее в регенерации кости. Информация о регенерации костной ткани. 2016; 7 : BTRI.S36138.
6. Polo-Corrales L, Latorre-Esteves M, Ramirez-Vick JE. Конструкция каркаса для регенерации кости. *J Nanosci Нанотехнологии.* 2014; 14 (01): 15–56.
7. Davron B. J. et al. Elimination Of Perforation Of The Bottom Of The Maxilla Jaw Sinus With Application Of Osteoplastic Material //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2021. – Т. 2. – №. 1. – С. 162-166.
8. Ризаев Ж., Кубаев А., Бузрукзода Ж. Современный подход к комплексной реабилитации пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти (обзор литературы) //Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 3. – С. 77-83.

9. Bekmuratov L. R. et al. **CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS //TA'LIM VA RIVOJLANISH TAHLILI ONLAYN ILMIY JURNALI.** – 2023. – Т. 3. – №. 1. – С. 193-198.
10. Бузрукзода Ж., Ахтамов Ш., Щербакова Ф. Анализ гендерных различий строения челюстей жителей города самарканда по данным конусно-лучевой компьютерной томографии //Медицина и инновации. – 2021. – Т. 1. – №. 4. – С. 238-241.
11. Ибрагимов Д. Д., Бузурукзода Ж. Д. Опыт использования остеопластических материалов для пластики дефекта перфорации верхнечелюстного синуса //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине» СамГосМИ. – 2018.
12. Шавкатов, П. Х., Кубаев, А. С., Бузрукзода, Ж. Д., Абдуллаев, А. С., & Мардонкулов, Ш. К. (2021). Пути повышения эффективности комплексного лечения при переломах нижней челюсти с применением препарата пентаглобина. In *VOLGAMEDSCIENCE* (pp. 754-756).
13. Бузрукзода Ж., Ахтамов Ш., Шербекова Ф. Анализ некоторых аспектов дефектов медицинской помощи при лечении переломов нижней челюсти //Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2021. – Т. 1. – №. 01. – С. 71-73.
14. Rizaev, E. A., & Buzrukzoda, J. D. (2022). **OPTIMIZATION OF GUIDED BONE REGENERATION IN CONDITIONS OF JAW BONE ATROPHY.** *Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny)*, 25(4), 4-8.
15. Davron, Buzrukzoda Javokhirkhon. "Combined Application of Osteoplastic Material in the Bone Defects Treatment." *Eurasian Medical Research Periodical* 7 (2022): 208-211.
16. Бузрукзода Ж. Д. и др. УСТРАНЕНИЕ ПЕРФОРАЦИИ ДНА ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСА С ПРИМЕНЕНИЕМ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА //Интернаука. – 2021. – №. 7-1. – С. 25-27.
17. Мирзоев, Ф. Р., Кубаев, А. С., Абдуллаев, А. С., Бузрукзода, Ж. Д., Шавкатов, П. Х., & Мардонкулов, Ш. К. (2021). КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПЕРЕЛОМОМ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ОБЛАСТИ СУСТАВНОГО ОТРОСТКА. In *VOLGAMEDSCIENCE* (pp. 745-747).
18. Ибрагимов Д. Д., Исхакова З. Ш. Хирургический подход при приобретенных дефектах мягких и частично костных тканей нижней и верхней челюсти //Современные достижения стоматологии. – 2018. – С. 55-55.
19. Гаффаров, У. Б., Исхакова, З. Ш., Максудов, Д. Д., & Ахмедов, Б. С. (2019). Свойства препарата «Бактизев» в комплексной терапии гнойно-

воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Вопросы науки и образования, (27 (76)), 89-93.

20. Исхакова З. Ш., Нарзиева Д. Б. Изучение местного иммунитета у больных с одонтогенными воспалительными заболеваниями //Современные достижения стоматологии. – 2018. – С. 56-56.

21. Шомуродов К. Э., Исхакова З. Ш. Повышение эффективности лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с применением современных перевязочных средств //Шляхи розвитку науки в сучасних кризових умовах: тези доп. I міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 28-29 травня 2020 р.–Дніпро, 2020.–Т. 2.–611 с. – 2022. – С. 564.

22. Исхакова, З. Ш., Исхакова, Ф. Ш., Нарзиева, Д. Б., Абдуллаев, Т. З., & Фуркатов, Ш. Ф. (2023). ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСТЕОГЕННОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ПОЛОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТЕЙ. FORMATION OF PSYCHOLOGY AND PEDAGOGY AS INTERDISCIPLINARY SCIENCES, 2(15), 43-48.

23. Хушвакова Н. Ж., Давронова Г. Б., Исхакова Ф. Ш. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИОБРЕТЕННОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ //Новые технологии в оториноларингологии. – 2014. – С. 118-124.

24. Хушвакова Н. Ж., Давронова Г. Б., Исхакова Ф. Ш. Усовершенствование методов лечения приобретенной сенсоневральной тугоухости //Российская оториноларингология. – 2015. – №. 4. – С. 102-105.

25. Сафарова Н., Хушвакова Н., Хамрокулова Ф. Комплексное лечение больных с полипозным этмоидитом //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2014. – №. 1 (77). – С. 58-60.

26. Давронова Г. Б., Исхакова Ф. Ш. Эффективность озонотерапии при нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза //In Situ. – 2016. – №. 5. – С. 41-43.

27. Akhrorov, A. S., Pulatova, B. Z., ErkinBeknazarovich, K., & Bakhtiyorovna, N. D. (2021). Modern Approaches to Surgical Treatment of Fractures of the Zyno-Orbital Region. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 25(1).

28. Iskhakova Z. S., Iskhakova F. S., Narzieva D. B. THE USE OF OSTEOGENIC MATERIAL TO REPLACE JAW CAVITY DEFECTS //Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny). – 2022. – Т. 25. – №. 4. – С. 20-25.

29. Alimdzhanovich R. Z., Dalievich N. B., Bakhtiyorovna N. D. Lymphotropic therapy for diseases of the Maxillofacial Region //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2021. – Т. 2. – №. 2. – С. 111-120.

30. Ахмедов А. А., Фуркатов Ш. Ф., Анваровна Х. М. ПОЛНЫЙ ЦИФРОВОЙ РАБОЧИЙ ХОД ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СКОРОТЕЧНОЙ РЕСТАВРАЦИИ С ОПОРОЙ НА ИМПЛАНТАТЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И



НОВЫЙ МЕТОД //MODELS AND METHODS FOR INCREASING THE EFFICIENCY OF INNOVATIVE RESEARCH. – 2023. – Т. 2. – №. 20. – С. 106-115.

31. Исматов Ф. А., Мустафоев А. А., Фуркатов Ш. Ф. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕСТЕРОИДНЫХ АНТИВОСПОЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ИЗЛЕЧЕНЬЕ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО АЛЬВЕОЛИТА //THEORY AND ANALYTICAL ASPECTS OF RECENT RESEARCH. – 2023. – Т. 1. – №. 12. – С. 49-57.

32. Rizaev, J. A., Rustamova, D. A., Khazratov, A. I., & Furkatov, S. F. (2022). THE NEED OF PATIENTS WITH SYSTEMIC VASCULITIS AND CORONAVIRUS INFECTION IN THE TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASES. Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny), 25(4), 40-45.

33. Akmal oqli, Jumayev Eldor, and Aliqulov Shaxzod Ulug'bek o'g. "DENTAL IMPLANTATSIYADAN OLDIN YUQORI JAG'ALVEOLYAR O'SIG'I AUGMENTATSIYASIDA SINTETIK VA KSENOGEN OSTEOPLASTIK MATERIALLARNI QO'LLASH SAMARADORLIGINING QIYOSIY TAHLILI." SCIENTIFIC APPROACH TO THE MODERN EDUCATION SYSTEM 1.12 (2023): 32-38.

34. МУСУРМАНОВ Ф. И., ПУЛАТОВА Б. Ж., ЖУМАЕВ Э. А. ҲАМРОҲ КАСАЛЛИКЛАРИ БОР БЕМОРЛАР ЮЗ-ЖАҒ СОҲАСИ ФЛЕГМОНАЛАРИНИНГ ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ //ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 6.